

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019456

International filing date: 17 December 2004 (17.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-422431  
Filing date: 19 December 2003 (19.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

26. 1. 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 1 9 日  
Date of Application:

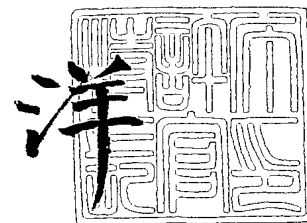
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 2 2 4 3 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 2 2 4 3 1 ]

出 願 人            小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 4 年 1 2 月 2 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



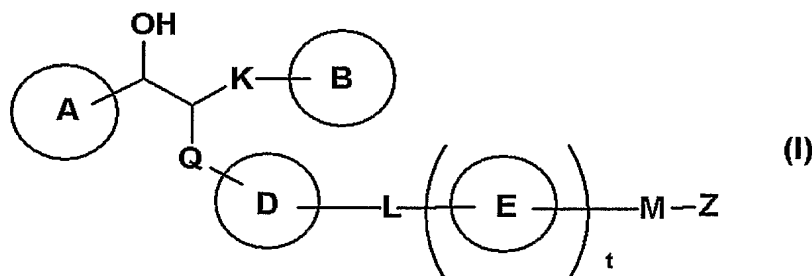
【書類名】 特許願  
【整理番号】 LPAJP-14  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C 33/34  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社  
                        水無瀬総合研究所内  
    【氏名】 寺門 正彦  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社  
                        水無瀬総合研究所内  
    【氏名】 浅田 正樹  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社内  
    【氏名】 中出 眞嗣  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社  
                        水無瀬総合研究所内  
    【氏名】 高岡 義和  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000185983  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 1 番 5 号  
    【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
    【代表者】 松本 公一郎  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 029595  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



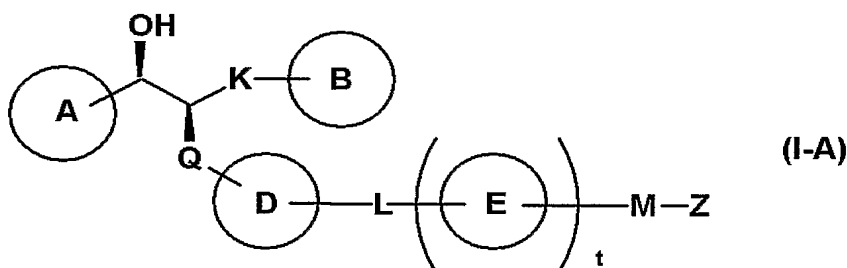
[式中、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし；K、QおよびMは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし；環Dおよび環Eは、それぞれ独立して、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし；Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし；Zは酸性基を表わし；tは0または1の整数を表わす。]

で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグ。

## 【請求項 2】

一般式 (I) で示される化合物が、光学活性な一般式 (I-A)

【化 2】



[式中、

【化 3】

は、β配置を表わし、他の記号は、請求項1と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

環Aが置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環または置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環である請求項1記載の化合物。

## 【請求項 4】

環Aが置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリジンまたは置換基を有していてもよいチオフェン環である請求項3記載の化合物。

## 【請求項 5】

Kが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである請求項1記載の化合物。

## 【請求項 6】

Kが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である請求項5記載の化合物。

## 【請求項 7】

環Bが置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環または置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～

5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 1 5 員の単環、二環または三環式複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

環 B が置換基を有していてもよいベンゼンまたは置換基を有していてもよいチオフェン環である請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

Q が主鎖の原子数 1 ～ 2 個のスペーサーである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 0】

Q が置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基、 $-NHCO-$  または  $-CONH-$  である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

環 D がさらに置換基を有していてもよい C 3 ～ 1 5 の単環、二環または三環式炭素環またはさらに置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 1 5 員の単環、二環または三環式複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

環 D が置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいピラゾールまたは置換基を有していてもよいピロール環である請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

Z が  $-COOR^1$  ( $R^1$  は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) またはテトラゾール基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

$R^1$  が水素原子である請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物。

【請求項 1 6】

LPA 受容体拮抗剤である請求項 1 5 記載の組成物。

【請求項 1 7】

LPA 受容体が EDG-2 受容体である請求項 1 6 記載の組成物。

【請求項 1 8】

泌尿器系疾患の予防および／または治療剤である請求項 1 7 記載の組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における EDG-2 介在性疾患の予防および／または治療方法。

【請求項 2 0】

EDG-2 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 2 1】

請求項 1 記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグと LPA 受容体拮抗薬、 $\alpha 1$  遮断薬、抗コリン薬、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる 1 種または 2 種以上の薬を組み合わせる医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】LPA受容体拮抗薬およびその用途

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用なリゾホスファチジン酸受容体（特に、EDG-2受容体）拮抗作用を有する化合物、その製造方法および用途に関する。

【背景技術】

【0002】

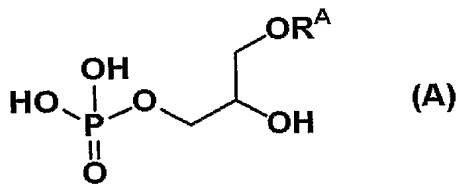
細胞膜からホスホリパーゼの働きによりエイコサノイド、血小板活性化因子（Platelet activating factor; PAF）など様々な脂質メディエーターが産生されることが知られている。

【0003】

一般式（A）

【0004】

【化1】



【0005】

（式中、 $R^A$  はアシル基、アルケニル基またはアルキル基を表わす。）で示されるリゾホスファチジン酸（以下、LPAと略記する。）は細胞膜または血中に存在するリン脂質から合成され情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。その中で、天然に存在するLPAはL- $\alpha$ -LPAである。

【0006】

最近3種のLPA受容体サブタイプの存在が明らかになり、これらの生理作用がLPA受容体を介していることが、徐々に証明されてきている。3種のLPA受容体はEDG（Endothelial differentiation gene）-2、4、7と呼ばれており、スフィンゴシン-1リン酸受容体のEDG-1、3、5、6、8と同様にEDG受容体ファミリーの一部を形成している。なお、EDG-2はLPA1、VZG（Ventricular zone gene）-1とも呼ばれている（Mol Pharmacol 2000 Dec; 58(6): 1188-96）。LPA受容体はLPAと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。LPA受容体に結合しうるGタンパク質としてはGs、Gi、Gqなどが知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、また逆の増殖抑制作用などの応答に関与するとされる。さらに、Gタンパク質の下流にはMAPキナーゼ系が連動しており、LPA受容体は多彩なシグナルを伝達することが分かってきた。

【0007】

また、LPA受容体サブタイプは生体の広範囲に分布しているが、サブタイプによってそれらの局在様式が異なることから、それぞれの受容体の役割は組織により異なると考えられている。

【0008】

LPAが惹起する薬理作用として、ラット血圧の上昇、ラット結腸およびモルモット回腸の収縮現象などが知られている（J. Pharm. Pharmacol. 1991, 43, 774, J. Pharm. Pharmacol. 1982, 34, 514）。また、国際特許公開WO 02/62389号には、LPAがEDG-2を介して尿道の収縮に関与する旨が記載されており、また、国際特許出願（出願番号; PCT/JPO2/07213号）には、LPAが唾液の分泌を抑制する旨が記載されており、さらに、日本特許出願（特願2002-185542号）には、慢性疾患に関与する旨が記載されている。

【0009】

その他、LPAと癌との関連性については、これまでにLPAが前立腺由来上皮癌細胞の増殖(J. Cellular Physiol. 1998 174, 261)、卵巣癌細胞の増殖を亢進させることなどが知られている(J. Urol. 2000, 163, 1027)。

#### 【0010】

また、癌細胞以外にもLPAが気道平滑筋細胞(Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002 282(1):L91)、線維芽細胞(Mol. Cell Biol. 1998 18(12):7119)、メサンギウム細胞(Clin. Science 1999 96, 431)、肝細胞、肝ステロイド細胞(Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998 248, 436)、血管平滑筋細胞(Am. J. Physiol. 1994 267(Cell Physiol. 36):C204)、血管内皮細胞(Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000 278(3):C612)、グリア細胞/シュワン細胞(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999 96, 5233)、脂肪細胞(J. Clin. Invest. 1998 101, 1431)など様々な細胞増殖に関与することが知られている。特に、グリオブラストーマに関与することが知られており、EDG-2拮抗薬は、グリオブラストーマが関与する疾患(例えば、脳腫瘍等)の予防および/または治療剤となると考えられる。また、細胞増殖以外には癌細胞を始めとして、炎症細胞の細胞遊走にLPAが関与することが知られている(Biochem Biophys Res Commun. 1993 15:193(2) 497)。その他にはLPAの免疫細胞の増殖・サイトカイン放出制御作用(J. Immunol. 1999, 162, 2049)、血小板凝集作用(Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981 99, 391)、が知られている。さらにはLPA受容体の一つであるEDG-2のノックアウトマウスの解析から、EDG-2は脳の機能と関連することが分っている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000 97, 13384)。

#### 【0011】

これらのことより、LPA受容体に拮抗する薬剤は、種々の疾患、すなわち、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、および/または慢性疾患などの予防および/または治療に有用であると考えられる。

#### 【0012】

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難(排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイドレーガー(Shy-Drager)症、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状(排尿困難(排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など)、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など)としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症(例えば、下部尿路の閉塞疾患など)、下部尿路の炎症性疾患(感染など)、多尿などが考えられ、これらの疾患は該LPA受容体拮抗剤によって抑制されることが考えられる。

#### 【0013】

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗剤によって抑制されることが考えられる。

#### 【0014】

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患(例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成(バセドウ病を含む)、肺炎症、ネフローゼ症候群、及び骨粗しょう症)、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

#### 【0015】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症(例えば、IgA腎症等)、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

#### 【0016】

分泌障害としては、例えば、自律神経系異常による分泌障害等が挙げられ、自律神経系異常による分泌障害としては、例えば、シェーグレン (Sjogren) 症候群などが挙げられる。

【0017】

脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。

【0018】

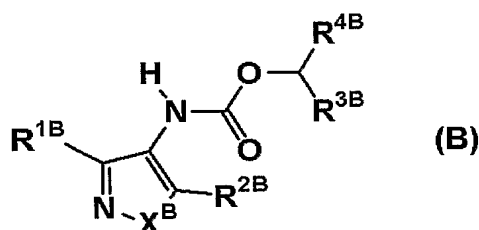
慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎、脂肪肝、慢性下痢、慢性便秘等が挙げられる。

【0019】

LPA受容体拮抗作用を有する化合物として、一般式 (B)

【0020】

【化2】



【0021】

[式中、 $R^{1B}$  は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、またはハロゲン原子を表わし、

$R^{2B}$  は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、またはハロゲン基を表わし、

$R^{3B}$  は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表わし、

$R^{4B}$  は、(a) 置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(b) 置換あるいは無置換のアルキル基、および (c) 置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表わし、

$X^B$  は酸素原子あるいは硫黄原子を表わす。但し、 $R^{3B}$  と  $R^{4B}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5～10員環構造を形成してもよく、また、 $R^{3B}$  が水素原子である場合、 $R^{4B}$  はメチル基を除く基を表わす。]

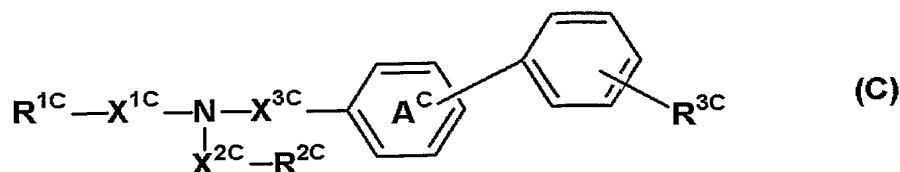
で示される化合物またはその塩が知られている (特許文献1参照)。

【0022】

また、アンギオテンシン II 拮抗作用を有する化合物として、一般式 (C)

【0023】

【化3】



【0024】

で示される化合物またはその塩が知られている (特許文献2参照)。

【0025】

【特許文献1】国際公開第01/60819号パンフレット

【特許文献2】特開平4-235149号公報

【発明の開示】



## 【発明が解決しようとする課題】

【0026】

泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患および／または慢性疾患等の予防および／または治療剤は、医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な LPA 受容体（特に、EDG-2 受容体）拮抗剤の開発が切望されている。

## 【課題を解決するための手段】

【0027】

本発明者らは、LPA 受容体（特に、EDG-2 受容体）に拮抗作用を示す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式（I）で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0028】

本発明は、LPA 受容体に拮抗作用を示すことにより、種々の疾患治療薬となり得る新規な化合物を提供するものである。例えば、血圧に影響しない泌尿器系疾患等の予防および／または治療剤となる可能性がある。

【0029】

本発明の一般式（I）で示される化合物は、これまで知られていない新規な化合物である。

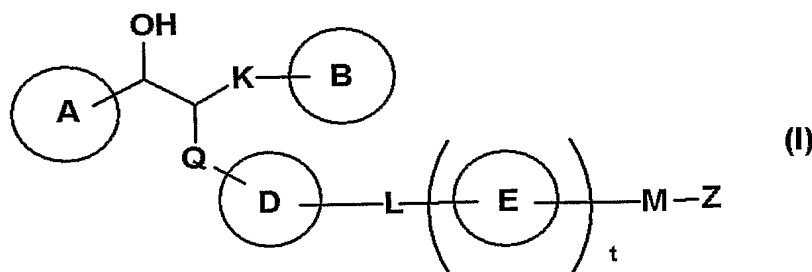
【0030】

本発明は、

[1] 一般式（I）

【0031】

【化4】



【0032】

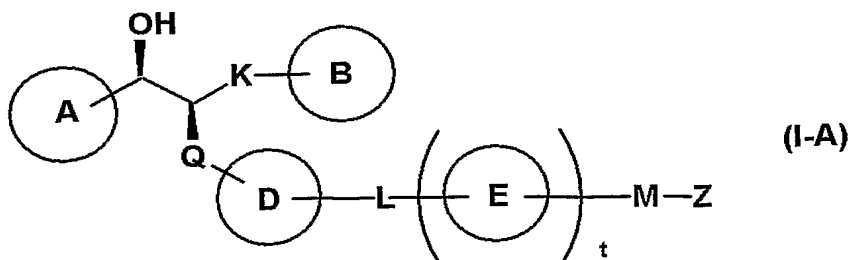
[式中、環Aおよび環Bは、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい環状基を表わし；K、QおよびMは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8個のスペーサーを表わし；環Dおよび環Eは、それぞれ独立して、さらに置換基を有していてもよい環状基を表わし；Lは結合手または主鎖の原子数1～3個のスペーサーを表わし；Zは酸性基を表わし；tは0または1の整数を表わす。]

で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグ、

[2] 一般式（I）で示される化合物が、光学活性な一般式（I-A）

【0033】

【化5】



【0034】

[式中、

【0035】

【化6】

【0036】

は、 $\beta$ 配置を表わし、他の記号は、前記[1]と同じ意味を表わす。]

で示される化合物である前記[1]記載の化合物、

[3] 環Aが置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環または置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環である前記[1]記載の化合物、

[4] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリジンまたは置換基を有していてもよいチオフェン環である前記[3]記載の化合物、

[5] Kが主鎖の原子数1～4個のスペーサーである前記[1]記載の化合物、

[6] Kが置換されていてもよいC1～4アルキレン基である前記[5]記載の化合物、

[7] 環Bが置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環または置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環である前記[1]記載の化合物、

[8] 環Bが置換基を有していてもよいベンゼンまたは置換基を有していてもよいチオフェン環である前記[7]記載の化合物、

[9] Qが主鎖の原子数1～2個のスペーサーである前記[1]記載の化合物、

[10] Qが置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ である前記[9]記載の化合物、

[11] 環Dがさらに置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環またはさらに置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環である前記[1]記載の化合物、

[12] 環Dが置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいチオフェン、置換基を有していてもよいピラゾールまたは置換基を有していてもよいピロール環である前記[11]記載の化合物、

[13] Zが $-COOR^1$  ( $R^1$ は水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) またはテトラゾール基である前記[1]記載の化合物、

[14]  $R^1$ が水素原子である前記[13]記載の化合物、

[15] 前記[1]記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物、

[16] LPA受容体拮抗剤である前記[15]記載の組成物、

[17] LPA受容体がEDG-2受容体である前記[16]記載の組成物、

[18] 泌尿器系疾患の予防および/または治療剤である前記[17]記載の組成物、

[19] 前記[1]記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるEDG-2介在性疾患の予防および/または治療方法、

[20] EDG-2介在性疾患の予防および/または治療剤を製造するための前記[1]記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグの使用、

[21] 前記[1]記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグとLPA受容体拮抗薬、 $\alpha 1$ 遮断薬、抗コリン薬、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害薬および抗アンドロゲン薬から選ばれる1種または2種以上の薬を組み合わせるなる医薬、

[22] 前記[1]記載の化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはそのプロドラッグ

の製造方法に関する。

【0037】

一般式(I)中、環Aまたは環Bによって表される「置換基を有していてもよい環状基」または環Dまたは環Eによって表される「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環または複素環が挙げられる。該炭素環としては、例えばC3~15の単環、二環または三環式炭素環、スピロ結合した二環式炭素環または架橋した二環式炭素環等が挙げられる。C3~15の単環、二環または三環式炭素環には、C3~15の単環、二環または三環式炭素環不飽和炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。このうち、C3~15の単環、二環または三環式芳香族炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。該複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式複素環、スピロ結合した二環式複素環または架橋した二環式複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環、二環または三環式複素環には、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環、二環または三環式不飽和複素環、その一部または全部が飽和されている複素環が含まれる。例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロ

ピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。スピロ結合した二環式複素環としては、例えば、アザスピロ〔4.4〕ノナン、アザスピロ〔4.5〕デカン、アザスピロ〔5.5〕ウンデカン環等が挙げられる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン、アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン環等が挙げられる。このうち、酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフエン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フ

タラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。環Aまたは環Bによって表される「置換基を有していてもよい環状基」または環Dまたは環Eによって表される「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えば (a) 置換されていてもよいアルキル基、(b) 置換されていてもよいアルケニル基、(c) 置換されていてもよいアルキニル基、(d) 置換基を有していてもよい炭素環基、(e) 置換基を有していてもよい複素環基、(f) 置換されていてもよい水酸基、(g) 置換されていてもよいチオール基、(h) 置換されていてもよいアミノ基、(i) 置換されていてもよいカルバモイル基、(j) 置換されていてもよいスルファモイル基、(k) カルボキシ基、(l) アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等のC1~6アルコキシカルボニル基等)、(m) スルホ基 ( $-SO_3H$ )、(n) スルフィノ基、(o) ホスホノ基、(p) ニトロ基、(q) オキソ基、(r) チオキソ基、(s) シアノ基、(t) アミジノ基、(u) イミノ基、(v)  $-B(OH)_2$  基、(w) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(x) アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1~6アルキルスルフィニル基等)、(y) アリールスルフィニル基 (例えば、フェニルスルフィニル等のC6~10アリールスルフィニル基等)、(z) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1~6アルキルスルホニル基等)、(aa) アリールスルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC6~10アリールスルホニル基等)、(bb) アシル基 (例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1~6アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC6~10アリールカルボニル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状のC1~10アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1~6アルキルアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1~6アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1~6アルキルカルボニルオキシ基 (例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、炭素環 (前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。)、複素環 (前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。) およびハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~4個置換していてもよい。置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」における「アルケニル基」としては、例えばエテニル、プロベニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状のC2~10アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」における「アルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状のC2~10アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭

素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換基としては、例えば、直鎖状または分枝状のC1～10アルキル基（前記「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C2～10アルケニル基（前記「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基と同じ意味を表わす。）、直鎖状または分枝状C2～10アルキニル基（前記「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基と同じ意味を表わす。）、水酸基、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、チオール基、C1～6アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、アミノ基、モノーまたはジ- C1～6アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等）、ハロゲン原子（前記したのと同じ意味を表わす）、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」中の複素環と同じ意味を表わす。ここで複素環の置換基としては前記した「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」としては、例えば (i) 置換されていてもよいアルキル基（前記したのと同じ意味を表わす）、(ii) 置換されていてもよいアルケニル基（前記したのと同じ意味を表わす）、(iii) 置換されていてもよいアルキニル基（前記したのと同じ意味を表わす）、(iv) 置換基を有していてもよい炭素環基（前記したのと同じ意味を表わす）、(v) 置換基を有していてもよい複素環基（前記したのと同じ意味を表わす）、(vi) アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル等のC1～6アルカノイル基またはそれらの異性体基等、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香族炭素環カルボニル等）、(vii) 置換されていてもよいカルバモイル基（後記したのと同じ意味を表わす。）、(viii) アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～6アルキルスルホニル基等）、(ix) アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10アリールスルホニル基等）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノ- C1～6アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-イソブチルカルバモイル、N-(tert-ブチル)カルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等）、N-フェニルカルバモイル等のN-モノ- C6～10アリールカルバモイル、N, N-ジC1～6アルキルカルバモイル（例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N, N-ジペンチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等）、N, N-ジフェニルカルバモイル等のN-ジ- C6～10アリールカルバモイル、N-C6～10アリール-N-C1～6アルキルカルバモイル（例えば、N-フェニル-N-メチルカルバモイル、N-フェニル-N-エチルカルバモイル、N-フェニル-N-プロピルカルバモイル、N-フェニル-N-ブチルカルバモイル、N-フェニル-N-ペンチルカルバモイル、N-フェニル-N-ヘキシルカルバモイル等）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ- C1～6アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロ

ピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル、N-イソブチルスルファモイル、N-(tert-ブチル)スルファモイル、N-ペンチルスルファモイル、N-ヘキシルスルファモイル等)、N-フェニルスルファモイル等のN-モノ-C6~10アリールスルファモイル、N、N-ジC1~6アルキルスルファモイル(例えば、N、N-ジメチルスルファモイル、N、N-ジエチルスルファモイル、N、N-ジプロピルスルファモイル、N、N-ジブチルスルファモイル、N、N-ジペンチルスルファモイル、N、N-ジヘキシルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等)、N、N-ジフェニルスルファモイル等のN-ジ-C6~10アリールスルファモイル、N-C6~10アリール-N-C1~6アルキルスルファモイル(例えば、N-フェニル-N-メチルスルファモイル、N-フェニル-N-エチルスルファモイル、N-フェニル-N-プロピルスルファモイル、N-フェニル-N-ブチルスルファモイル、N-フェニル-N-ペンチルスルファモイル、N-フェニル-N-ヘキシルスルファモイル等)等が挙げられる。

#### 【0038】

K、QまたはMによって表される「主鎖の原子数1~8個のスペーサー」は、原子が1~8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1~8個のスペーサー」としては、例えば置換基を有していてもよいC1~8アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等)、置換基を有していてもよいC2~8アルケニレン基(例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等)、置換基を有していてもよいC2~8アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等)等が挙げられる。ここでC1~8アルキレン基、C2~8アルケニレン基およびC2~8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等)または置換されていてもよい窒素原子〔置換基としては、(i)置換されていてもよいアルキル基(前記したものと同一意味を表わす)、(ii)置換基を有していてもよい炭素環基(前記したものと同一意味を表わす)、(iii)置換基を有していてもよい複素環基(前記したものと同一意味を表わす)、(iv)アシル基(前記したものと同一意味を表わす)等が挙げられる。〕に置き換わっていてもよい。ここで「置換基を有していてもよいC1~8アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC2~8アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC2~8アルキニレン基」としての「置換基」としては、例えば、置換されていてもよいアルキル基(前記したものと同一意味を表わす)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、置換されていてもよい水酸基(前記したものと同一意味を表わす)、置換されていてもよいアミノ基(前記したものと同一意味を表わす)、オキシ基、置換されていてもよいイミノ基(例えば、C1~6アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、C1~6アルコキシイミノ基、シアノイミノ基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~3個置換していてもよい。

#### 【0039】

Lによって表される「主鎖の原子数1~3個のスペーサー」としては、原子が1~3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Lによって示される「主鎖の原子数1~3個のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1~3アルキレン基(例えば、-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, 等)、-O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>-, -CONR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>2</sup>CONR<sup>3</sup>-〔基中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基(前記したものと同一意味を表わす。))を表わす。このでの「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」にお

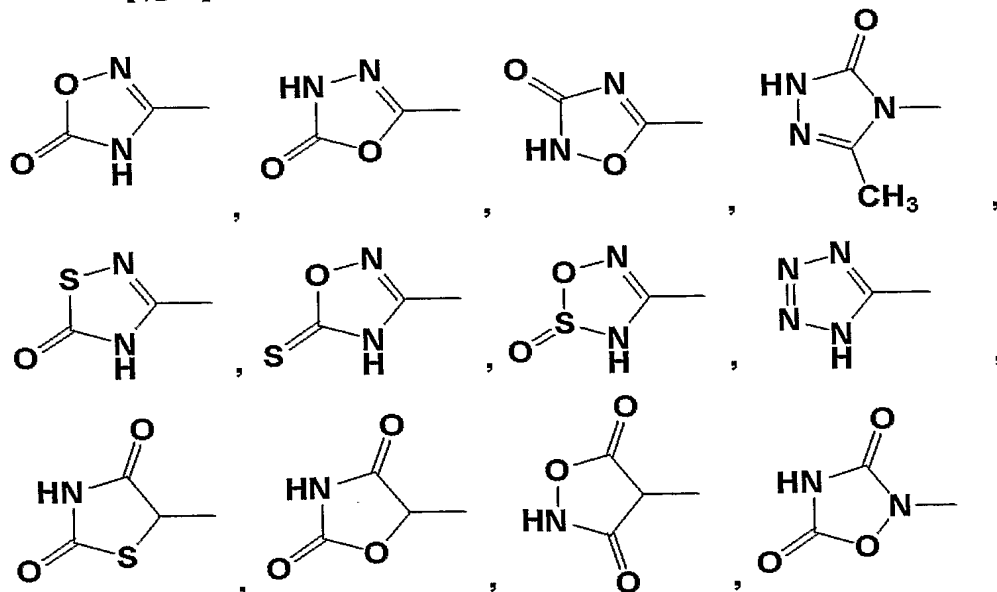
ける「脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、「直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基」としては、「直鎖状または分枝状のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基」が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の直鎖状または分枝状C1～10アルキル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルケニル基」としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、ノネニル、ノナジエニル、デセニル、デカジエニル基等の直鎖状または分枝状C2～10アルケニル基等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のアルキニル基」としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ブタジイニル、ペンチニル、ペンタジイニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、ノニニル、ノナジイニル、デシニル、デカジイニル基等の直鎖状または分枝状C2～10アルキニル基等が挙げられる。「置換されていてよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」としては、前記した「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。等が挙げられる。ここでC1～3アルキレン基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、アミノ基、オキシ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよい。

## 【0040】

Zによって示される「酸性基」としては、例えば $\text{-COOR}^1$  ( $\text{R}^1$  は水素原子、置換されていてよい脂肪族炭化水素基（前記と同じ意味を表わす。）または置換基を有していてもよい環状基（前記と同じ意味を表わす。）を表わす。)、スルホ基 ( $\text{-SO}_3\text{H}$ )、 $\text{-SO}_2\text{NHR}^1$  基 ( $\text{R}^1$  は前記と同じ意味を表わす。)、 $\text{-NH-SO}_2\text{R}^1$  基 ( $\text{R}^1$  は前記と同じ意味を表わす。)、ホスホノ基 ( $\text{-PO(OH)}_2$ )、フェノール ( $\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH}$ ) または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレンステッド酸を表わす。「プレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば

## 【0041】

## 【化7】



## 【0042】

等が挙げられる。

## 【0043】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アル



キル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

**【0044】**

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

**【0045】****【化8】****【0046】**

は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表し、

**【0047】****【化9】****【0048】**

は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表し、

**【0049】****【化10】****【0050】**

は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

**【0051】**

一般式（I）で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

**【0052】**

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、 $R^0$  基によって四級化されたものを表わす。

**【0053】**

$R^0$  基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を

表わす。

#### 【0054】

本発明化合物は任意の方法でN-オキシドにすることができる。N-オキシドとは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。

#### 【0055】

また、一般式(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)に変換される化合物をいう。一般式(I)のプロドラッグとしては、一般式(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、一般式(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；一般式(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、一般式(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；一般式(I)がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、一般式(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。一般式(I)のプロドラッグは廣川書店1990年刊「医薬の開発」第7巻分子設計163ページから198ページに記載されているような、生理的条件下で一般式(I)に変化するものであってよい。また、一般式(I)で示される化合物は、同位元素(例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等で標識されていてもよい。

#### 【0056】

一般式(I)中、環Aとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>~15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、3~15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>~15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む3~15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>5</sub>~6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む5~6員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいチオフェン環等である。環Aの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいスルファモイル基、カルボキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アシル基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、アシル基等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ基、水酸基、アセチル基等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよく、好ましくは、0または1~3個の置換である。

#### 【0057】

Kとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~8アルキレン基または

置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスパンサーであり、（例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、エテニレン、プロペニレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。K中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子、置換されていてもよい水酸基、オキソ基等であり、より好ましくは、例えば、メチル、フッ素原子、水酸基、オキソ基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1または2個置換したものである。とりわけKとして好ましくは、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、 $-(CH_2)_2-O-$ 基等である。

#### 【0058】

環Bとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいチオフエン環等である。環Bの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換されていてもよい水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、オキソ基等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1～2個の置換である。

#### 【0059】

Qとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、主鎖の原子数が1～4個のスパンサーであり、（例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、主鎖の原子数が1～2個のスパンサーであり、（例えば、置換基を有していてもよいC1～2アルキレン基等）等である。具体的には、例えば、メチレン、エチレン等であり、ここでの炭素原子は、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）または置換されていてもよい窒素原子に置き換わっていてもよく、好ましくは、例えば、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、S、SO、SO<sub>2</sub>等）等であり、より好ましくは、例えば、酸素原子または硫黄原子等である。Q中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1個置換したものである。とりわけQとして好ましくは、例えば、メチレン基、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 等である。

#### 【0060】

環Dとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複

素環等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいイミダゾール、置換基を有していてもよいピラゾール、置換基を有していてもよいオキサゾール、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいチオフェン環または置換基を有していてもよいインドール環等である。環Dの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子等であり、最も好ましくは、メチル、フッ素原子、塩素原子等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1個の置換である。

**【0061】**

Lとして好ましくは、例えば、結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{NH}-$ 等であり、より好ましくは、結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ である。

**【0062】**

環Eとして好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式複素環等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む3～15員の単環、二環または三環式芳香族複素環等であり、特に好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC5～6の単環式芳香族炭素環、置換基を有していてもよい酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む5～6員の単環式芳香族複素環等であり、最も好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいベンゼン環等である。環Eの置換基として、好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子等であり、より好ましくは、例えば、メチル基、塩素原子、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基等である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよく、好ましくは、0または1個の置換である。

**【0063】**

tとして好ましくは、0または1である。

**【0064】**

Mとして好ましくは、例えば、結合手、置換基を有していてもよいC1～8アルキレン基または置換基を有していてもよいC2～8アルケニレン基等であり、より好ましくは、例えば、結合手、主鎖の原子数が1～4個のスパンサーであり、（例えば、置換基を有していてもよいC1～4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2～4アルケニレン等）等であり、特に好ましくは、例えば、結合手、メチレン、エチレン、トリメチレン等であり、M中の置換基として好ましくは、例えば、置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくは、例えば、メチル基である。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～3個置換していてもよく、好ましくは、1～2個置換したものである。とりわけMとして好ましくは、例えば、結合手またはメチレン基等である。

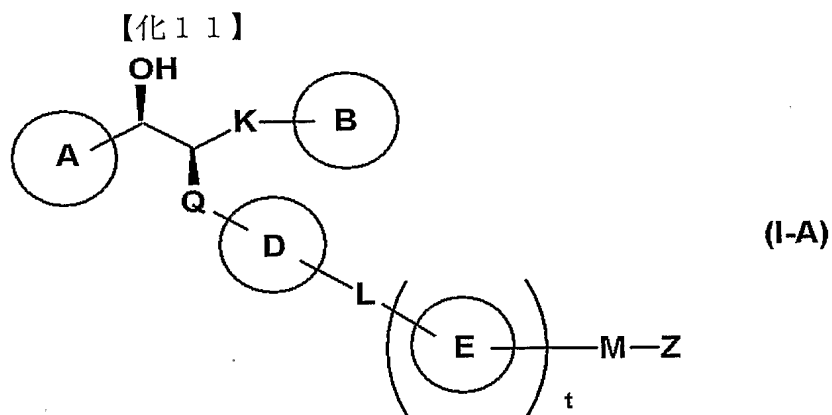
**【0065】**

Zとして好ましくは、例えば、 $-\text{COOR}^1$  またはテトラゾール基等である。 $\text{R}^1$  として好ましくは、例えば、水素原子またはC1～8アルキル基等であり、より好ましくは、例えば、水素原子またはC1～4アルキル基等であり、特に好ましくは、例えば、水素原子、メチルまたはエチル基等である。

**【0066】**

一般式(I)で示される化合物のうち、光学活性な一般式(I-A)

**【0067】**

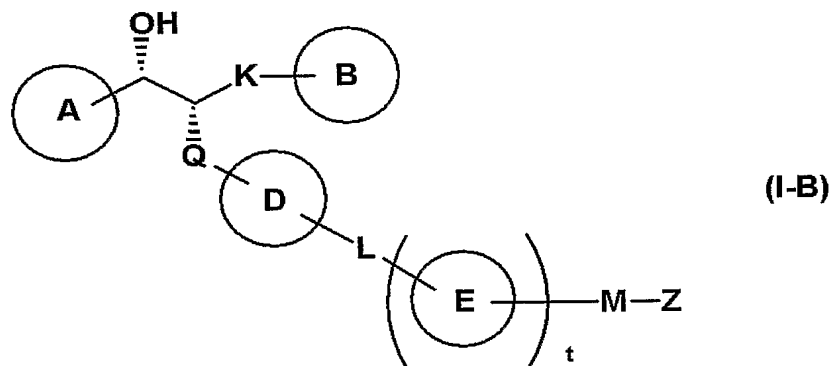


【0068】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]  
または一般式 (I-B)

【0069】

【化 1 2】



【0070】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]  
が好ましく、特に好ましくは、一般式 (I-A) である。

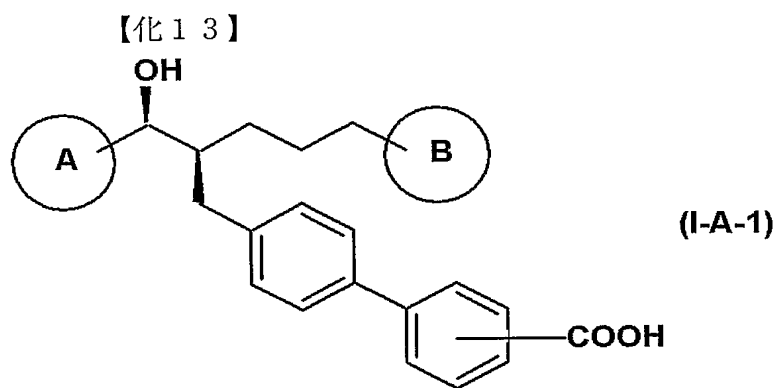
【0071】

本発明の光学活性な一般式 (I-A) は、100% 純粋なものだけでなく、50% を超えて、一般式 (I-A) 化合物が含まれてさえいればよい。また、光学活性な一般式 (I-B) は、100% 純粋なものだけでなく、50% を超えて、一般式 (I-B) 化合物が含まれてさえいればよい。

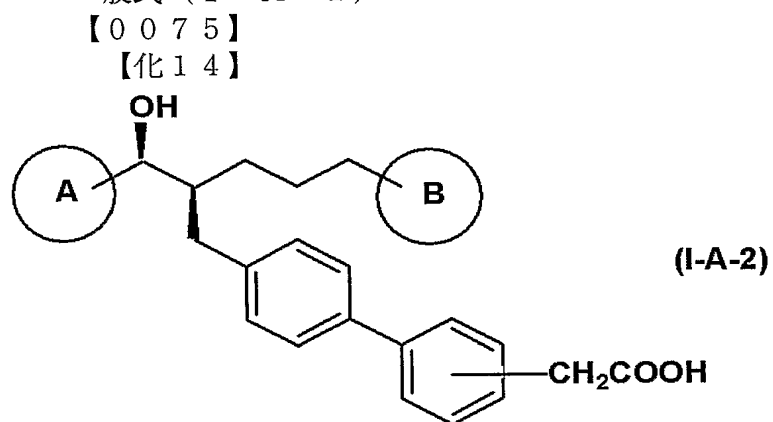
【0072】

一般式 (I) で示される化合物のうち、より好ましい化合物としては、例えば、一般式 (I-A-1)

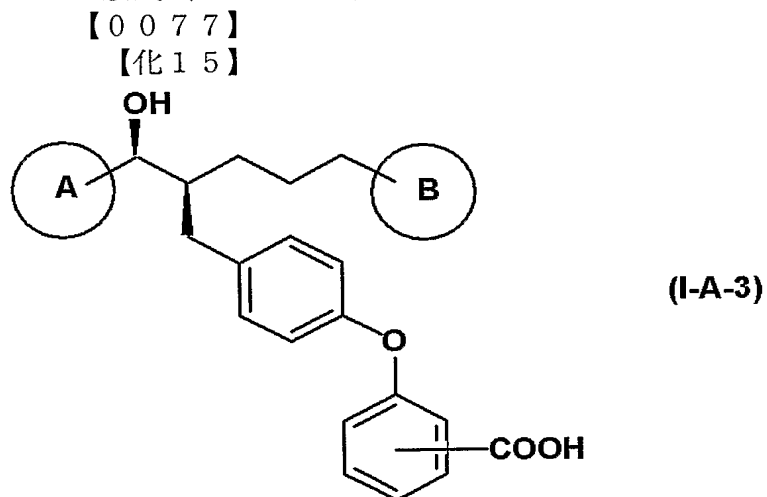
【0073】



【0074】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-2)

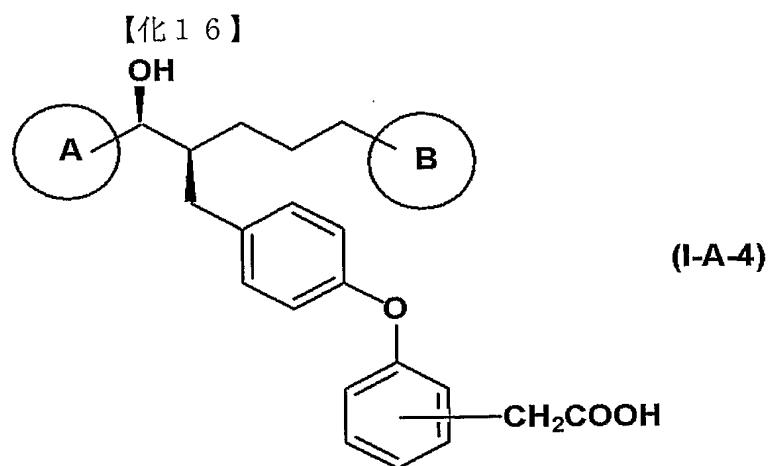


【0076】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-3)

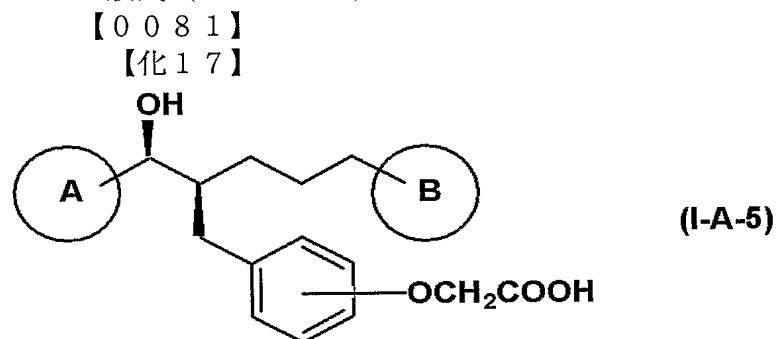


【0078】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-4)

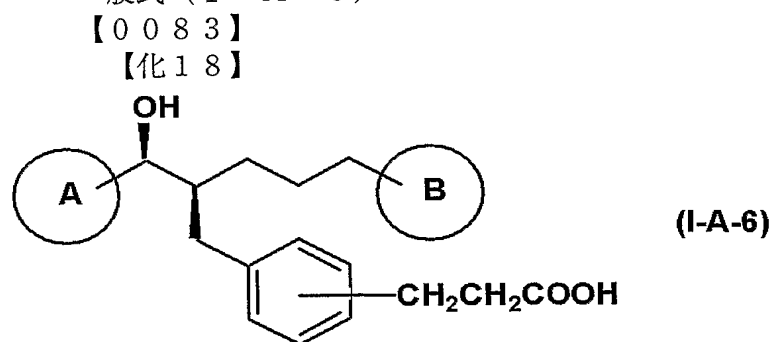
【0079】



【0080】  
 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
 一般式 (I-A-5)

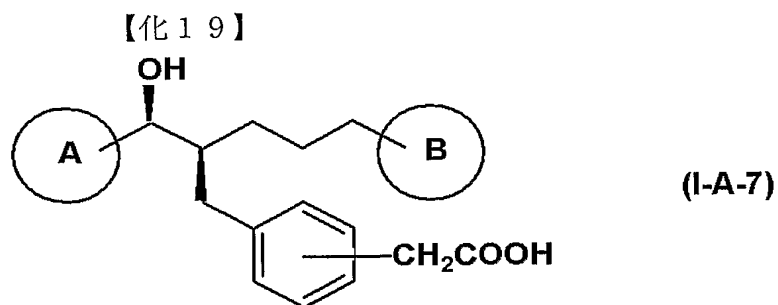


【0082】  
 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
 一般式 (I-A-6)

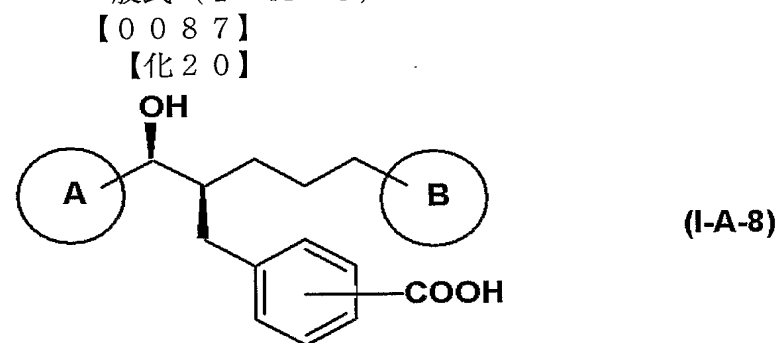


【0084】  
 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
 一般式 (I-A-7)

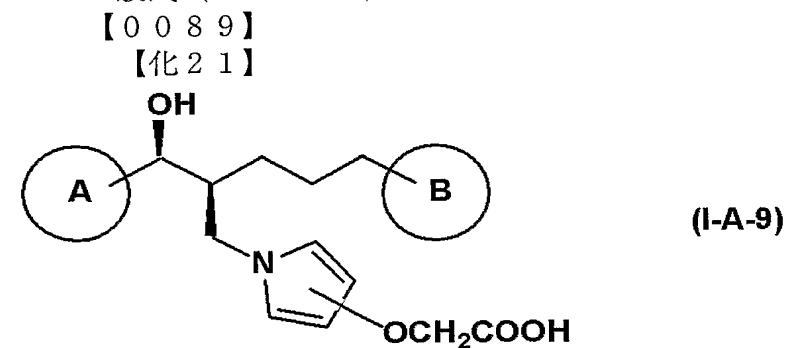
【0085】



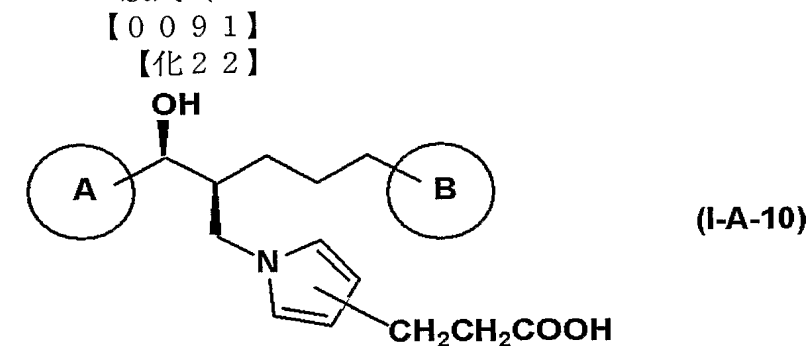
【0086】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-8)



【0088】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-9)



【0090】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-A-10)



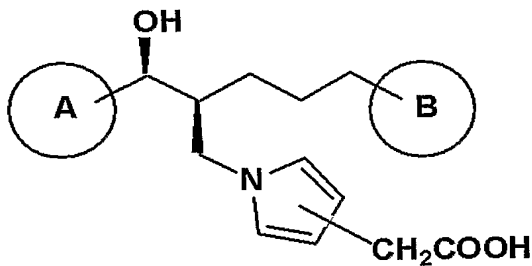
【0092】  
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、



一般式 (I-A-11)

【0093】

【化23】



(I-A-11)

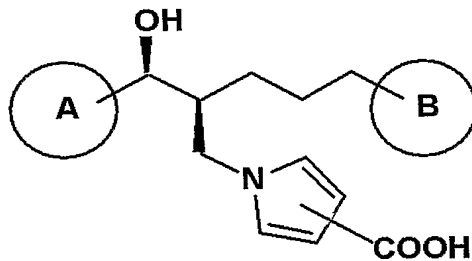
【0094】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、

一般式 (I-A-12)

【0095】

【化24】



(I-A-12)

【0096】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物、またはそのプロドラッグが挙げられる。

【0097】

本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば、実施例に記載した化合物またはそれらの塩等が挙げられる。

【0098】

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した意味の組合せを含む一般式 (I) の化合物が好ましい。

【0099】

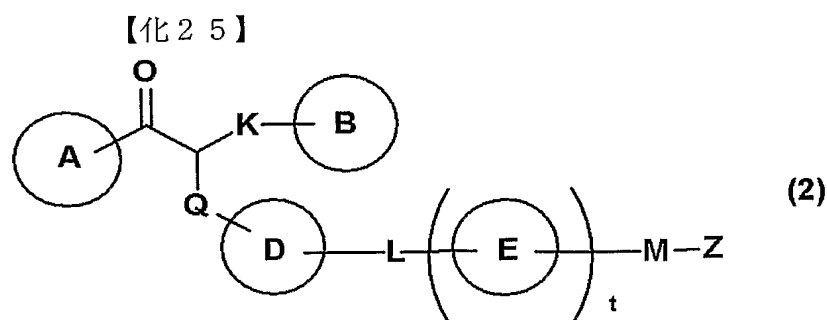
[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、例えば、以下に示す方法もしくは実施例に示す方法またはこれらに準ずる方法、または公知の方法 (例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」記載の方法) を適宜改良することによって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

【0100】

一般式 (I) で示される化合物は、一般式 (2)

【0101】



## 【0102】

〔式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。〕

で示される化合物をカルボニル基の還元反応に付することにより製造することができる。

## 【0103】

カルボニル基の還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、あるいはそれらの混合溶媒等）中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等）を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

## 【0104】

一般式（I）中の少なくとも1つの基が、カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基を含有する基を表わす化合物は、各基が保護基によって保護された化合物を脱保護反応に付することによって製造することができる。

## 【0105】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル（Bn）基、フェナシル基等が挙げられる。

## 【0106】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（MOM）基、1-エトキシエチル（EE）基、メトキシエトキシメチル（MEM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、トリメチルシリル（TMS）基、トリエチルシリル（TES）基、*t*-ブチルジメチルシリル（TBDMS）基、*t*-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）基、アセチル（Ac）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Bn）基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（Troc）基等が挙げられる。

## 【0107】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル（Alloc）基、1-メチルー1-（4-ビフェニル）エトキシカルボニル（Bpoc）基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル（Bn）基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル（BOM）基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）基等が挙げられる。

## 【0108】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル（MOM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、ジフェニルメチル基、アセチル（Ac）基が挙げられる。

## 【0109】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものが用いられる。

## 【0110】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いた脱保護反応等が挙げられる。

#### 【0111】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素/酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（N, N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和し得る有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0112】

また、上記以外にも、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

## 【0113】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

## 【0114】

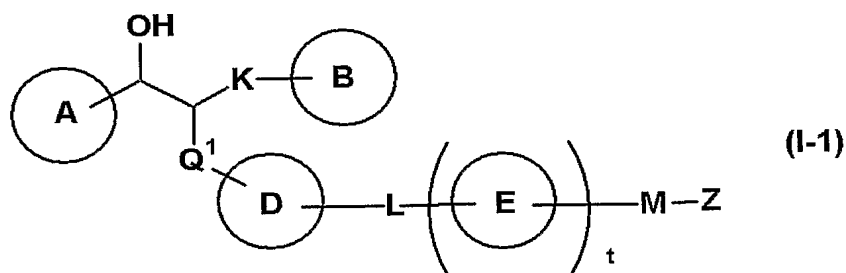
さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

## 【0115】

一般式 (I) で示される化合物のうち、Q が  $-O-$  または  $-CH_2-O-$  (ただし、各基の右に環 D が結合するものとする。) を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-1)

## 【0116】

## 【化 26】



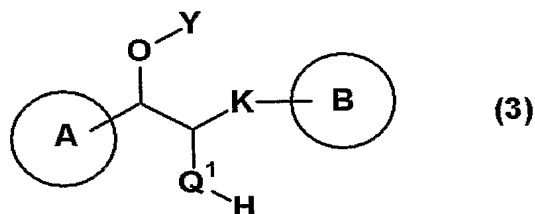
## 【0117】

[式中、 $Q^1$  は  $-O-$  または  $-CH_2-O-$  (ただし、各基の右に環 D が結合するものとする。) を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (3)

## 【0118】

## 【化 27】



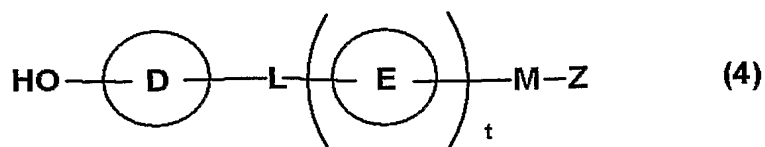
## 【0119】

[式中、Y は水酸基の保護基 (例えば、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-テトラヒドロピラニル基等) を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式 (4)

## 【0120】

## 【化 28】



## 【0121】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をエーテル化反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

## 【0122】

このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等) 中、アゾ化合物 (

アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、相当するアルコール化合物と 0~60℃ で反応させることにより行なわれる。

## 【0123】

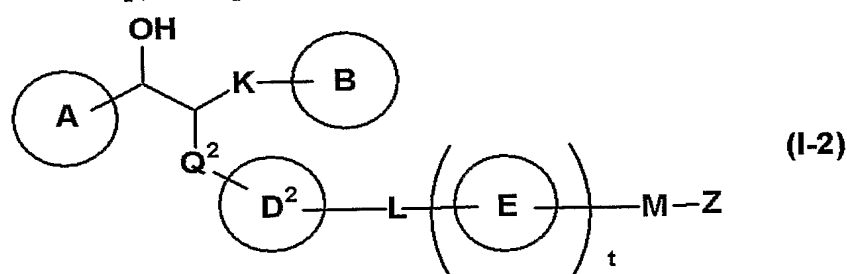
水酸基の脱保護反応または保護基に脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

## 【0124】

一般式 (I) で示される化合物のうち、Q が C1~8 アルキレン基、C2~8 アルケニレン基または C2~8 アルキニレン基を表わし、環 D が芳香族炭素環または芳香族複素環を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-2)

## 【0125】

## 【化29】



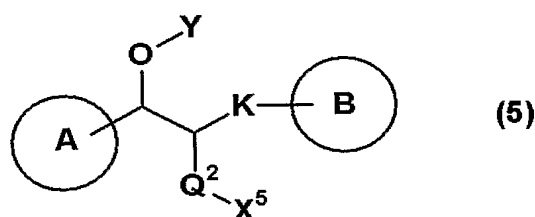
## 【0126】

[式中、Q<sup>2</sup> は C1~8 アルキレン基、C2~8 アルケニレン基または C2~8 アルキニレン基を表わし、環 D<sup>2</sup> は、芳香族炭素環または芳香族複素環を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (5)

## 【0127】

## 【化30】



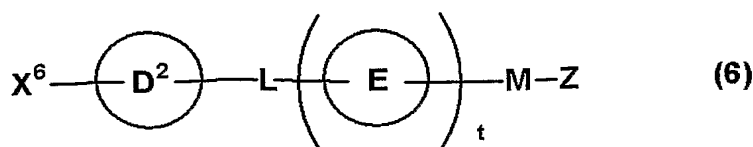
## 【0128】

[X<sup>5</sup> はハロゲン原子を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と一般式 (6)

## 【0129】

## 【化31】



## 【0130】

[式中、X<sup>6</sup> は、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をカップリング反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

## 【0131】

このカップリング反応は公知であり、例えば Ei-ichi Negishi, J. Org. Chem., 42 (1977) 1821 Shouquan Ho, Organic Letters, 5 (2003) 423, Paul Knochel, Tetrahedron 54 (1998) 8275, Paul Knochel, Chem. Rev., 93 (1993) 2117 等に記載の方法をを適宜改良することにより行われる。例えば、一般式 (5) で示される化合物を有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロピラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ベンゼンもしくはトルエンまたはそれらの混合物等) 中、金属 (例えば、亜鉛またはマグネシウム等) 存在下、金属活性化剤 (例えば、塩化トリメチルシリルまたは 1, 2-ジブプロモエタン等) 存在下または非存在下で -20℃ から 80℃ で反応させ、その後、触媒 [例えば トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム錯体、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム錯体、酢酸パラジウム、ジクロロビス (アセトニトリル) パラジウム、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ニッケルまたはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等] および有機燐化合物 [例えば トリフェニルホスフィン、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリス (t-ブチル) ホスフィン、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンまたは トリ-2-フリルホスフィン等] 存在下、一般式 (6) 化合物を -10 ~ 150℃ で反応させることにより行われる。

## 【0132】

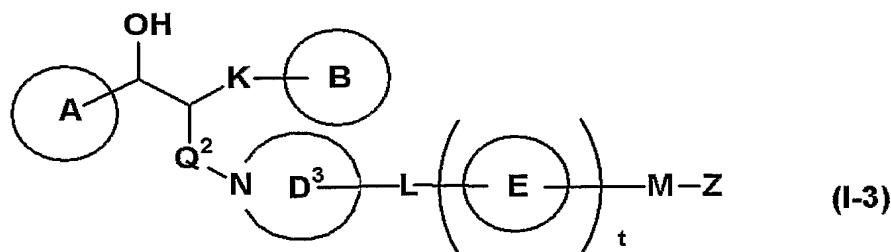
水酸基の脱保護反応または保護基に脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

## 【0133】

一般式 (I) で示される化合物のうち、Q が C1 ~ 8 アルキレン基、C2 ~ 8 アルケニレン基または C2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、環 D が窒素原子を介して Q と結合する複素環を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-3)

## 【0134】

## 【化32】



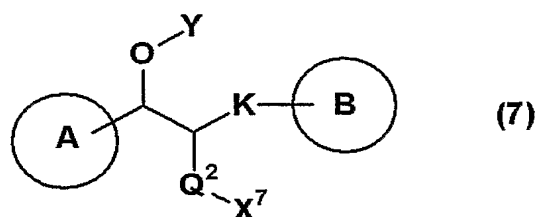
## 【0135】

[式中、環 D<sup>3</sup> は窒素原子を介して Q と結合する複素環を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (7)

## 【0136】

## 【化33】



## 【0137】

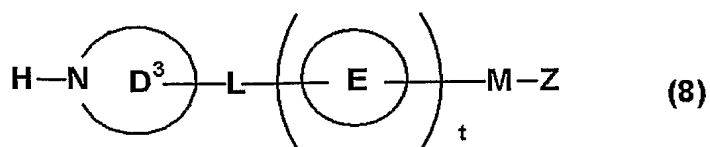
[式中、X<sup>7</sup> は脱離基 (脱離基とは、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs 基)、p-トルエンスルホニルオキシ基 (OTs 基)、トリフルオロメタンスルホニルオ

キシ基 (O T f 基) 等を意味する。) を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物と

【0138】

【化34】



【0139】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物をN-アルキル化反応に付し、次いで水酸基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0140】

このN-アルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、塩基 (リチウムジイソプロピルアミン (必要に応じてアミン (N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等) 存在下で行なわれる。) 水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) 存在下、-78~40℃で反応させることにより行なわれる。

【0141】

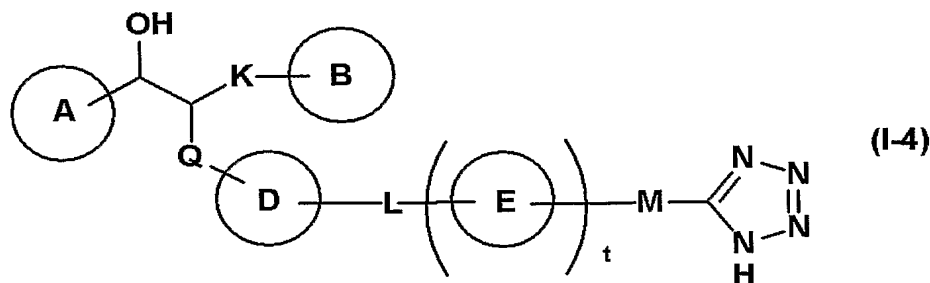
水酸基の脱保護反応または保護基に脱保護反応は、前記と同様の方法により行なうことができる。

【0142】

一般式 (I) で示される化合物のうち、Zがテトラゾール基を表わす化合物、すなわち、一般式 (I-4)

【0143】

【化35】



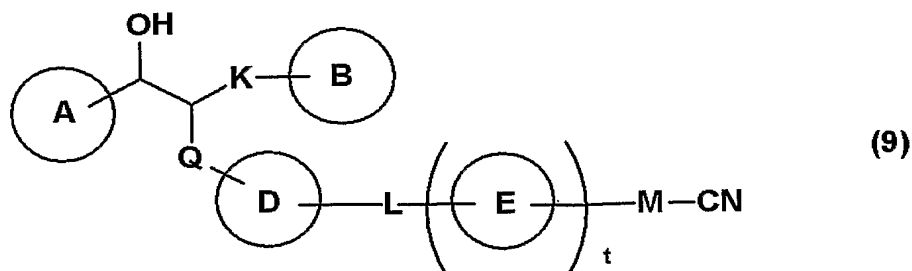
【0144】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物は、一般式 (9)

【0145】

【化36】



## 【0146】

[式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。]

で示される化合物とアジド化合物とを反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

## 【0147】

この反応は公知であり、例えば、水あるいは有機溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、イソプロパノール等）単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒中、添加剤（例えば臭化亜鉛、塩化リチウム、塩化アンモニウム、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリエチルアミン、ピリジン等）存在下または非存在下、アジド化合物（例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、トリメチルシリルアジド、トリメチルスズアジド、トリブチルスズアジド等）と、20～150℃で反応させることにより行なわれる。

## 【0148】

出発原料または試薬として用いる一般式（2）～（9）で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法または実施例に示した方法を用いることにより容易に製造することができる。

## 【0149】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

## 【0150】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

## 【0151】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 【0152】

本明細書中のポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の前製手段、例えば、溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸／トルエン等）で、複数回洗浄することにより精製することができる。

## 【0153】

## [毒性]

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

## 【0154】

## [医薬品への適用]

一般式（I）で示される本発明化合物は、LPA受容体に拮抗することにより、泌尿器系疾患、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、または慢性疾患などの予防および／または治療に有用であると考えられる。

## 【0155】

泌尿器系疾患としては、例えば、前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患があり、これらに伴う症状として排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛などが知られている。同様の泌尿器症状は、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、多発性硬化症、シャイードレーガー（Shy-Drager）症、脊



髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病などの疾患に起因する症状（排尿困難（排尿開始遅延、排尿時間延長、尿線細小、間欠排尿、二段排尿など）、頻尿、夜間頻尿、排尿痛など）としても認められる。また、これら以外の泌尿器疾患として、例えば、下部尿路症（例えば、下部尿路の閉塞疾患など）、下部尿路の炎症性疾患（感染など）、多尿などが含まれ、これらの疾患または症状は該LPA受容体拮抗剤によって治癒されることがえられる。

#### 【0156】

癌関連疾患としては、例えば、固形腫瘍、固形腫瘍転移、血管線維腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、白血病などが挙げられる。固形腫瘍の中には、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、卵胞膜細胞腫、男性胚腫、頸部癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、骨肉腫、脾臓癌、尿路癌、甲状腺癌、脳腫瘍などが挙げられる。また、癌の浸潤転移も該LPA受容体拮抗剤によって抑制されることがえられる。

#### 【0157】

増殖性疾患としては、例えば、異常な血管新生を伴う疾患（例えば、再狭窄、糖尿病性網膜症、血管新生性緑内障、後水晶体繊維増殖症、甲状腺過形成（バセドウ病を含む）、肺炎症、ネフローゼ症候群、及び骨粗しょう症）、動脈閉塞症、肺線維症などが挙げられる。

#### 【0158】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、乾癬、腎症（例えば、IgA腎症など）、その他の炎症・免疫異常による腎炎、肝炎、肺炎症などが挙げられる。

#### 【0159】

分泌障害による疾患としては、自律神経系異常による分泌障害等が挙げられ、自律神経系異常による分泌障害による疾患としては、例えば、シェーグレン（Sjogren）症候群などが挙げられる。

#### 【0160】

脳関連疾患としては、例えば、脳梗塞、脳溢血、脳あるいは末梢神経障害などが挙げられる。

#### 【0161】

慢性疾患としては、例えば、慢性喘息、糸球体腎炎、肥満、前立腺肥大症、動脈硬化の進行により起こる疾患、リウマチおよびアトピー性皮膚炎、脂肪肝、慢性下痢、慢性便秘等が挙げられる。

#### 【0162】

一般式（I）で示される本発明化合物、それらのプロドラッグまたはそれらの非毒性塩は、

- 1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
  - 2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
  - 3) 該化合物の副作用の軽減
- のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0163】

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0164】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増

強する疾患であればよい。

【0165】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の泌尿器疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、他の泌尿器疾患治療薬、例えば、他の LPA 受容体拮抗薬、 $\alpha 1$  遮断薬、抗コリン薬、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害薬、および／または抗アンドロゲン薬等が挙げられる。ただし、抗コリン薬は前立腺肥大を伴わない場合にのみ用いられる。主として前立腺肥大を伴わない場合の頻尿、尿失禁の治療に用いられる。

【0166】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の癌疾患領域に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、他の癌疾患治療薬等が挙げられる。

【0167】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の慢性喘息に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、ステロイド薬、 $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン  $A_2$  受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテインナーゼ阻害薬、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

【0168】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の前立腺肥大症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、抗アンドロゲン薬、 $\alpha 1$  受容体遮断薬、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害薬等が挙げられる。

【0169】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物の動脈硬化の進行によって起こる疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA 製剤、ニコチン酸製剤、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害薬、PPAR アゴニスト製剤、その他の抗高コレステロール薬が挙げられる。

【0170】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のリウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬 (遅効性抗リウマチ薬)、ステロイド薬、免疫抑制薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNF  $\alpha$  阻害薬 (抗TNF  $\alpha$  抗体等の蛋白質製剤を含む)、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-6 阻害薬 (抗IL-6 受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロン  $\gamma$  作動薬、IL-1 阻害薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテインナーゼ阻害薬等が挙げられる。

【0171】

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、NF- $\kappa$ B などのデコイ製剤、カンナビノイド-2 受容体刺激薬等が挙げられる。

【0172】

他の LPA 受容体拮抗剤としては、メチル 3- ( { 4- [ 4- ( { [ 1- ( 2-クロロフェニル) エトキシ] カルボニル } アミノ) - 3-メチル-5-イソキサゾリル] ベンジル } スルファニル) プロパノエート等が挙げられる。

【0173】

$\alpha$ 1遮断薬としては、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、ウラピジル、塩酸タムスロシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プラゾシン、インドラミン、ナフトピジル、塩酸アルフゾシン、シロドシン、AIO-8507L等が挙げられる。

【0174】

抗コリン薬としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、UK-112166-04、KR P-197、ダリフェナシン、YM-905等が挙げられる。

【0175】

5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害薬としては、例えば、フィナステリド、GI-998745等が挙げられる。

【0176】

抗アンドロゲン薬としては、例えば、オキシンドロン、酢酸オサテロン、ピカルタミド等が挙げられる。

【0177】

他の癌疾患治療薬としては、例えば、アルキル化薬（塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、カルボコン、ブスルファン等）、ニトロソウレア誘導体（塩酸ニムスチン、ラニムスチン等）、代謝拮抗薬（メトトレキサート、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンボシド、フルオロウラシル、テガフル、ユーエフティ、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、エノシタビン等）、抗ガン性抗生物質（アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、ネオカルチノスタチン、ピラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、クロモマイシンA3、ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン等）、植物性アルカロイド（硫酸ブンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン等）、ホルモン薬（リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタノール、クエン酸タモキシフェン、リン酸ジエチルスチルベストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン等）、免疫強化薬（レンチナン、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、ウベニメクス、インターフェロン等）、その他（L-アスパラギナーゼ、塩酸プロカルバジン、塩酸ミトキサントロン、シスプラチン、カルボプラチン等）が挙げられる。

【0178】

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

【0179】

内服薬、注射薬としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

## 【0180】

吸入薬としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

## 【0181】

$\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。

## 【0182】

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

## 【0183】

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

## 【0184】

トロンボキサンA<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

## 【0185】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

## 【0186】

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

## 【0187】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

## 【0188】

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

## 【0189】

サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

## 【0190】

プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニスト、

PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

【0191】

PG受容体としては、PGE受容体(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、TX受容体(TP)等が挙げられる。

【0192】

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害剤であるロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シバムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等が挙げられる。

【0193】

エラスターゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763等が挙げられる。

【0194】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブプロキソール、塩酸アンブプロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

【0195】

HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンが挙げられる。

【0196】

フィブラート系製剤としては、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、シンフィブラート、ベザフィブラートが挙げられる。

【0197】

プロブコール製剤としては、プロブコールが挙げられる。

【0198】

ニコチン酸製剤としては、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロールが挙げられる。

【0199】

その他の抗高コレステロール薬としては、コレスチラミン、ソイステロール、コレスチミドが挙げられる。

【0200】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン

系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

**【0201】**

疾患修飾性抗リウマチ薬（遅効性抗リウマチ薬）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン等が挙げられる。

**【0202】**

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

**【0203】**

プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

**【0204】**

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

**【0205】**

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

**【0206】**

また、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

**【0207】**

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

**【0208】**

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、0.01mgから1000mg、好ましくは0.1mgから500mg、さらに好ましくは0.1mgから300mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.01mgから500mg、好ましくは0.1mgから100mg、さらに好ましくは0.1mgから50mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

**【0209】**

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

**【0210】**

一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

**【0211】**

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

**【0212】**

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、

または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0213】

経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

#### 【0214】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

#### 【0215】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0216】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0217】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（

ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0218】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0219】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0220】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0221】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

#### 【0222】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0223】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0224】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤(例えば、植物油等)等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤(塩化ナトリウム、濃グリセリン等)、緩衝化剤(リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、界面活性



化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0225】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

#### 【0226】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

#### 【0227】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0228】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0229】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0230】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される舌下投与のための舌下剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 【0231】

一般式（I）で示される本発明化合物の局所投与としては、疾患の部位へ薬剤を局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

#### 【0232】

一般式（I）で示される本発明化合物の持続性製剤としては、疾患の部位で、薬剤を持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例えば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

#### 【0233】

上記したマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I）で示される本発明化合物、または一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

#### 【0234】

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレ

ンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリγ-ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグルコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

#### 【0235】

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000ないし約800,000のものが好ましく、より好ましくは約5,000ないし約200,000である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000から約100,000のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000から約50,000である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約100/0から約50/50 (W/W) が好ましく、特に約90/10から50/50 (W/W) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約100,000が好ましい。さらに好ましくは約10,000から80,000である。乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

#### 【0236】

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

#### 【0237】

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式 (I) で示される本発明化合物の薬理活性の強さと、目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約0.2ないし10,000倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約1ないし1,000倍 (重量比)、さらに好ましくは約1ないし100倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

#### 【0238】

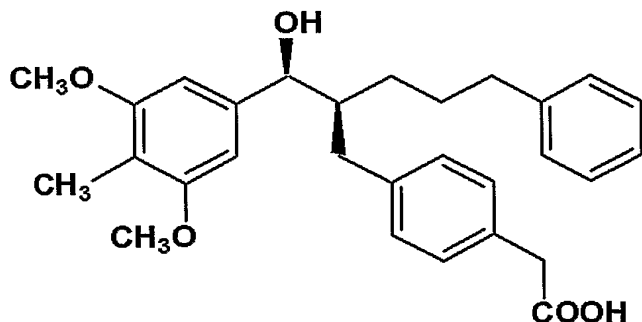
本発明化合物の命名について以下に示す。

#### 【0239】

本明細書中に用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的にIUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name<sup>TM</sup> (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) に基づいて行った。例えば、

#### 【0240】

##### 【化37】



#### 【0241】

で示される化合物は、(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシー-4-メチルフェニル)-(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸と命名された。

#### 【発明の効果】

#### 【0242】

本発明の一般式 (I) で示される化合物もしくはそれらの塩またはそれらのプロドラッグは、LPA受容体 (特に、EDG-2) に拮抗するので、泌尿器系疾患、癌関連疾患、

増殖性疾患、炎症・免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患、または慢性疾患などの予防および／または治療に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0243】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0244】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの測定に使用した溶媒は、特記しない限り、重クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) を用いた。

実施例 1

2- {4- [5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ペンチル] フェノキシ} 安息香酸

3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸をオキザリルクロライドで反応させ、得られた酸クロライドをN, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、N, 3, 4, 5-テトラメトキシ-N-メチルベンズアミドを得た。得られた化合物を4-フェニルブチルマグネシウムクロリドと反応させ、5-フェニル-1- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンタン-1-オンを得た。得られた化合物をN, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミンの存在下、リチウムジイソプロピルアミンとメチル 2- [4- (ブロモメチル) フェノキシ] ベンゾエートと反応させ、メチル 2- {4- [5-フェニル-2- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ペンチル] フェノキシ} ベンゾエートを得た。得られた化合物は水酸化ナトリウムを用いて加水分解することによって、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

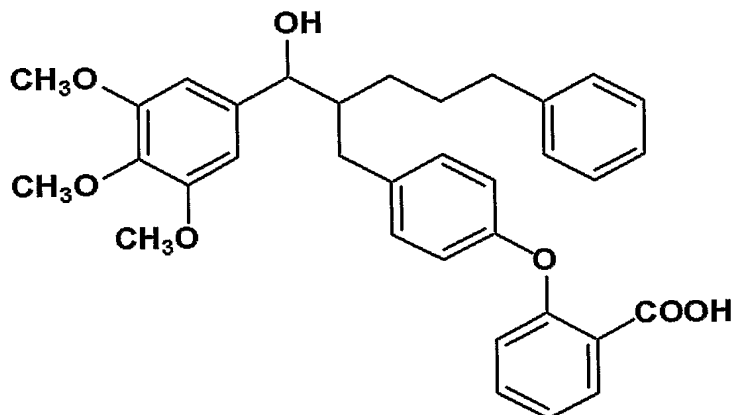
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  8.19 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30-7.08 (m, 8H), 7.04 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.60 (t, 2H), 1.98-1.45 (m, 4H)。

実施例 2

2- (4- {2- [ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル} フェノキシ) 安息香酸

【0245】

【化38】



【0246】

実施例 1 で製造した化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (4ml) とメタノール (4ml) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (100mg) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 30:1 → 20

: 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (34mg) を得た。

TLC: Rf 0.46 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.23 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.30-6.98 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 9H), 2.92-2.45 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.82-1.30 (m, 4H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (7)

相当するカルボン酸誘導体、相当するグリニャール試薬、相当する臭化ベンジル誘導体を用いて、実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

2- (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェノキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.23 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30-7.04 (m, 8H), 7.00 (d, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 2.95-2.45 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 4H)。

実施例 2 (2)

3- {2- [ヒドロキシ (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} 安息香酸

TLC: Rf 0.28 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.40-7.02 (m, 7H), 6.58-6.46 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 9H), 2.95-2.44 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 4H)。

実施例 2 (3)

2- (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェノキシ) - 4-メチル安息香酸

TLC: Rf 0.55 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.11 (d, 1H), 7.28-6.96 (m, 10H), 6.58 (s, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 6H), 2.92-2.45 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 4H)。

実施例 2 (4)

(4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4-フェニルブチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.35-6.92 (m, 9H), 6.50-6.42 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.92-2.44 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 3H), 2.03-1.35 (m, 3H)。

実施例 2 (5)

(4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 6-フェニルヘキシル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.31 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.32-7.05 (m, 9H), 6.52-6.42 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.82-2.42 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 7H)。

実施例 2 (6)

(4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.19 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.51-6.45 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.00-3.50 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.90-2.40 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.50-1.00 (m, 11H)。

実施例 2 (7)

{4- [2-ベンジル-3- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) - 3-ヒドロ

キシプロピル] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.06 (s, 3H) 2.44 (m, 2H) 2.69 (m, 3H) 3.58 (m, 2H) 3.72 (s, 1H) 3.79 (s, 6H) 4.61 (d, 1H) 6.45 (s, 2H) 7.15 (m, 9H)。

#### 実施例 3

メチル (4- {2- [(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} フェニル) アセテート

3, 5-ジメトキシ-4-メチル安息香酸をオキザリルクロライドで反応させ、得られた酸クロライドをN, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩と反応させ、N, 3, 5-トリメトキシ-N, 4-ジメチルベンズアミドを得た。得られた化合物を4-フェニルブチルマグネシウムクロリドと反応させ、1-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-5-フェニルペンタン-1-オンを得た。得られた化合物をN, N, N', N'', N''-ペンタメチルジエチレントリアミンの存在下、リチウムジイソプロピルアミンとメチル [4-(プロモメチル) フェニル] アセテートと反応させ、メチル {4-[2-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンゾイル)-5-フェニルペンチル] フェニル} アセテートを得た。得られた化合物は実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.32-7.02 (m, 9H), 6.50 (s, 1/2H), 6.44 (s, 3/2H), 4.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3/2H), 3.78 (s, 9/2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.90-2.42 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.75-1.05 (m, 4H)。

#### 実施例 4 (1) ~ 4 (4)

実施例 3 で製造した化合物を以下の HPLC 条件によって精製し、シン-ジアステレオマー (実施例 4 (1) と実施例 4 (2) の混合物) とアンチ-ジアステレオマー (実施例 4 (3) と実施例 4 (4) の混合物) を分離した。

HPLC 分取条件

カラム: 順相系 SiO<sub>2</sub> カラム YMC-Pack SIL (250x30 mm);

溶出溶媒: ヘキサン: テトラヒドロフラン = 85:15;

流速: 25 ml/min;

保持時間: 37.03 min (シン-ジアステレオマー)、39.56 min (アンチ-ジアステレオマー)。

#### 【0247】

上記方法によって得られたシン-ジアステレオマーとアンチ-ジアステレオマーを用いて、以下の HPLC 条件によって精製し、以下に示した化合物をそれぞれ分離した。

HPLC 分取条件

カラム: 順相系 CHIRALCEL OJ-H (2 cm φ x 25 cm);

溶出溶媒: メタノール;

流速: 9.5 ml/min;

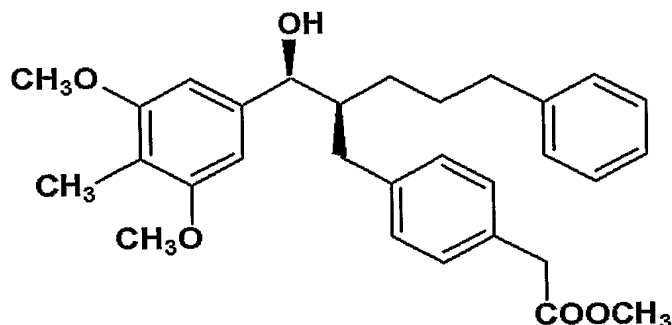
保持時間: 27.50 min [実施例 4 (1)]、24.73 min [実施例 4 (2)]、40.56 min [実施例 4 (3)]、48.83 min [実施例 4 (4)]

#### 実施例 4 (1)

メチル (4- {(2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル} フェニル) アセテート

#### 【0248】

【化39】



【0249】

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

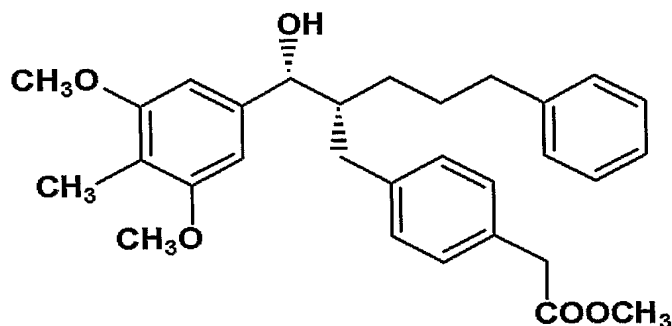
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.27-7.02 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.68-1.10 (m, 4H)。

実施例4 (2)

メチル (4- { (2R) - 2 - [ (R) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェニル) アセテート

【0250】

【化40】



【0251】

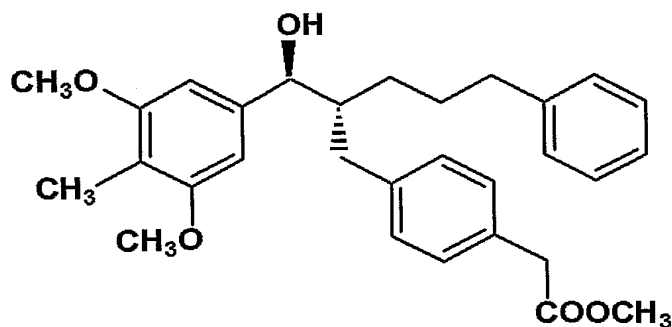
TLC、 $^1\text{H NMR}$ データとも実施例4 (1) と同様であった。

実施例4 (3)

メチル (4- { (2R) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェニル) アセテート

【0252】

【化41】



【0253】

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

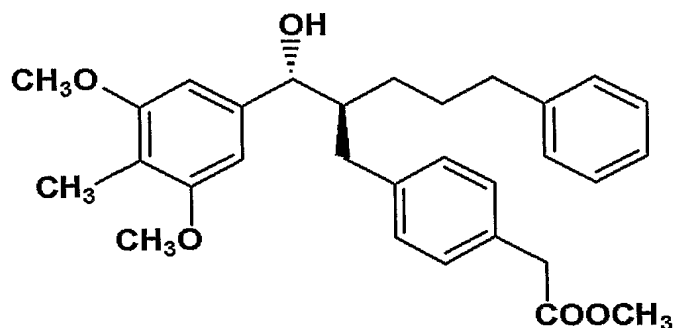
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.25-7.04 (m, 9H), 6.44 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.78-1.38 (m, 4H)。

## 実施例 4 (4)

メチル (4- { (2S) - 2- [ (R) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) アセテート

【0254】

【化42】



【0255】

TLC、<sup>1</sup>H NMR データとも実施例 4 (3) と同様であった。

## 実施例 5 (1)

(4- { (2S) - 2- [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

実施例 4 (1) で精製された化合物 (100mg) のメタノール (3ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム (3ml) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸を加え、濃縮した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (85mg) を得た。

TLC: Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.24-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

【0256】

## 実施例 5 (2) ~ 5 (4)

実施例 4 (2) ~ 4 (4) で精製された化合物を用いて、実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

## 実施例 5 (2)

(4- { (2R) - 2- [ (R) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC、<sup>1</sup>H NMR データとも実施例 5 (1) と同様であった。

## 実施例 5 (3)

(4- { (2R) - 2- [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.40 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.30-7.05 (m, 9H), 6.43 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.66 (dd, 1H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H)。

## 実施例 5 (4)

(4- { (2S) - 2- [ (R) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC、<sup>1</sup>H NMR データとも実施例 5 (3) と同様であった。

## 実施例 6

(±) - メチル 2- [4- ( { (1S\*) - 1- [ (R\*) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (メトキシメトキシ) メチル] - 4-フェニルブチル} オキシ) フ

エノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

(±) - (1 R\*, 2 R\*) - 1 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 1 - (メトキシメトキシ) - 5 - フェニルペンタン - 2 - オール (142mg) とメチル 2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) - 4 - メチルベンゾエート (249mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (262mg) とジエチル アゾジカルボキシレート (0.47ml) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (128mg) を得た。

TLC: Rf 0.62 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 1.66 (m, 1 H) 1.85 (m, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.59 (m, 2 H) 3.37 (s, 3 H) 3.77 (s, 6 H) 3.81 (s, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.76 (d, 1 H) 6.50 (s, 2 H) 6.68 (s, 1 H) 6.85 (m, 5 H) 7.15 (m, 5 H) 7.79 (d, 1 H)。

実施例 7

(±) - メチル 2 - [4 - ( { (1 S\*) - 1 - [ (R\*) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

実施例 6 で製造した化合物 (128mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に 5 N 塩酸 (1 ml) を加えた。反応混合物を 50 °C で 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (113mg) を得た。

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 1.78 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.56 (t, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 3.81 (m, 9 H) 4.34 (m, 1 H) 4.95 (t, 1 H) 6.55 (s, 2 H) 6.71 (br. s., 1 H) 6.89 (m, 4 H) 6.95 (m, 1 H) 7.13 (m, 5 H) 7.80 (d, 1 H)。

実施例 8

(±) - 2 - [4 - ( { (1 S\*) - 1 - [ (R\*) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチル安息香酸

実施例 7 で製造した化合物を用いて実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.59 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 1.50-1.90 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.58 (t, 2 H) 3.81 (s, 6 H) 4.42 (m, 1 H) 4.93 (d, 1 H) 6.56 (s, 3 H) 6.92-7.28 (m, 10 H) 8.10 (d, 1 H)。

実施例 9

(±) - メチル 2 - [4 - ( { (1 S\*) - 1 - [ (S\*) - (ベンゾイルオキシ) (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) メチル] - 4 - フェニルブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

実施例 7 で製造した化合物と安息香酸を用いて、実施例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) 。

実施例 10

(±) - メチル 2 - [4 - ( { (1 S\*) - 1 - [ (S\*) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4 - フェニルブチル } オキシ) フェノキシ] - 4 - メチルベンゾエート

実施例 9 で製造した化合物 (43mg) のメタノール (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (20 mg) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1



) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (29mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.76 (m, 4H) 2.08 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.52 (m, 2H) 2.71 (d, 1H) 3.81 (m, 9H) 4.32 (m, 1H) 4.73 (dd, 1H) 6.55 (s, 2H) 6.71 (s, 1H) 6.89 (s, 4H) 6.95 (m, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.17 (m, 3H) 7.80 (d, 1H)。

#### 実施例 11

(±)-2-[4-(1S\*)-1-[(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4-フェニルブチル]オキシフェノキシ]-4-メチル安息香酸

実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.50-2.00 (m, 4H) 2.06-2.11 (m, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.48-2.63 (m, 2H) 3.81 (s, 6H) 4.35-4.45 (m, 1H) 4.73-4.95 (m, 1H) 6.54-6.59 (m, 3H) 6.92-7.28 (m, 10H) 8.10 (d, 1H)。

#### 実施例 12

(4S)-4-ベンジル-3-(5-フェニルペンタノイル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(4S)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (26.58g) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃で1.58Mのn-ブチルリチウム (100ml) を加えた。混合物を同温度で40分間攪拌した。混合物に5-フェニルペンタノイルクロライド (32.4g) のテトラヒドロフランを加えた。反応混合物を-78℃で5分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (55.29g) を得た。

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.71 (m, 4H), 2.72 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.26 (m, 10H)。

#### 実施例 13

(4S)-4-ベンジル-3-{(2R)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンタノイル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

実施例 12 で製造した化合物 (6.13g) と 3,5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒド (3.60g) の酢酸エチル (18ml) 溶液にトリエチルアミン (5.07ml)、塩化トリメチルシリル (3.47ml) 塩化マグネシウム (347mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をメタノール (18ml) に溶解し、1N塩酸 (1.8ml) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 49:1 → 19:1 → 9:1 → 4:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.24g) を得た。

TLC: Rf 0.61 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.58 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (dd, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.10 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.19 (m, 10H)。

#### 実施例 14

(4S)-4-ベンジル-3-{(2R)-2-[(S)-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)メチル}-5-フェニルペンタノイル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

実施例 13 で製造した化合物 (28.2g) のジクロロメタン (109ml) 溶液に0℃で2

, 6-ールチジン (7ml) と *tert*-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート (13.7ml) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 49:1 → 19:1 → 9:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (32.5g) を得た。

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.27 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.10 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.19 (m, 10H)。

#### 実施例 15

(2S)-2-[ (S)-{[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル]-5-フェニルペンタン-1-オール

実施例 14 で製造した化合物 (31.59g) のテトラヒドロフラン (500ml) 溶液に水素化ホウ素リチウム (10.9g) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 0℃ で 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1 → 20:1 → 9:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.52g) を得た。

TLC: Rf 0.47 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.17 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.59 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 3.01 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.70 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 7.21 (m, 5H)。

#### 実施例 16

(2S)-2-[ (S)-{[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル]-5-フェニルペンチル メタンスルホネート

実施例 15 で製造した化合物 (200mg) のテトラヒドロフラン (4.4ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (218μl) とメシルクロライド (102μl) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (253mg) を得た。

TLC: Rf 0.76 (トルエン: 酢酸エチル = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.21 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.51 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.29 (dd, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.19 (m, 5H)。

#### 実施例 17

*tert*-ブチル {[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(ヨードメチル)-5-フェニルペンチル] オキシ} ジメチルシラン

実施例 16 で製造した化合物 (253mg) のアセトン (4.4ml) 溶液にヨウ素ナトリウム (654mg) を加えた。反応混合物を 90℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (263mg) を得た。

TLC: Rf 0.71 (ヘキサン: 酢酸エチル = 19:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.24 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (m, 9H), 1.25 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 3.32 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.34 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 7.19 (m, 5H)。

#### 実施例 18

メチル 3-(3-{(2S)-2-[ (S)-{[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル]-5-フェニルペンチル} フェニル) プロパノエート

亜鉛 (276mg) のジメチルホルムアミド (0.8ml) 混合物にアルゴン雰囲気下、1, 2-ジブromoエタン (18 $\mu$ l) を加えた。混合物を 60℃ で 30 分間攪拌した。混合物に塩化トリメチルシリル (50 $\mu$ l) を加えた。室温で 30 分間攪拌した。0℃ で混合物に実施例 17 で製造した化合物 (400mg) のジメチルホルムアミド (0.8ml) 溶液を加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム錯体 (73mg)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (171mg) およびメチル 3- (3-ヨードフェニル) プロパノエート (408mg) のジメチルホルムアミド (0.8ml) 溶液を加えた。反応混合物を 40℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト (商品名) を用いて、ろ過した。ろ液に 0.01N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 1  $\rightarrow$  20 : 1  $\rightarrow$  12 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (186mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  -0.17 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.94 (m, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.67 (m, 9H), 3.67 (m, 3H), 3.81 (m, 6H), 4.68 (d, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.19 (m, 9H)。

#### 実施例 19

メチル 3- (3- { (2S) - 2- [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) プロパノエート

実施例 18 で製造した化合物 (186mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液に 0℃ で 1.0M テトラブチルアンモニウムフルオライドのテトラヒドロフラン溶液 (2.66ml) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 0.01N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1  $\rightarrow$  9 : 1  $\rightarrow$  6 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (129mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

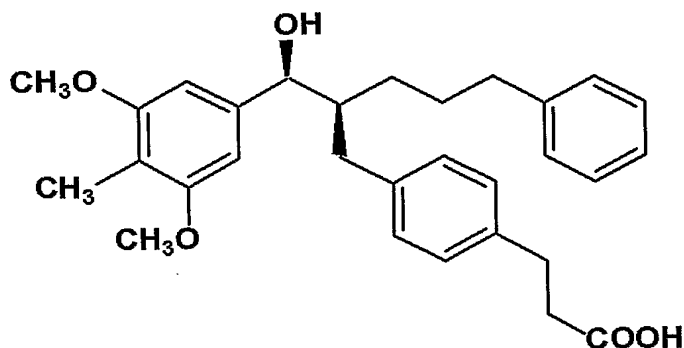
<sup>1</sup>H NMR :  $\delta$  1.52 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.91 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.59 (d, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.15 (m, 9H)。

#### 実施例 20

3- (3- { (2S) - 2- [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) プロパン酸

【0257】

【化43】



【0258】

実施例 19 で製造した化合物を用いて、実施例 5 (1) と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  1.26 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.79 (dd, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.11 (m, 9H)。

実施例 20 (1) ~ 20 (25)

相当する酸クロライド誘導体、相当するアルデヒド誘導体、相当するアリルハロゲン誘導体を用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 → 実施例 17 → 実施例 18 → 実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 20 (1)

(4 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.24-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

実施例 20 (2)

(4 - { (2S) - 2 - [ (S) - ヒドロキシ (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.38 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.26-7.02 (m, 9H), 6.53 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.46 (t, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.67-1.14 (m, 4H)。

実施例 20 (3)

(3 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.30-7.00 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.20 (m, 4H)。

実施例 20 (4)

3 - (4 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) プロパン酸

TLC: Rf 0.15 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  1.28 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.14 (m, 9H)。

実施例 20 (5)

{ 4 - [ (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - (2 - チエニル) ペンチル ] フェニル } 酢酸

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.18 (d, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.81-3.75 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H)。

実施例 20 (6)

(4 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5 - ジメトキシフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.26-7.03 (m, 9H), 6.49 (d, 2H), 6.37 (t, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.46 (t, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.69-1.16 (m, 4H)。

## 実施例 20 (7)

(3- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェノキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.22 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.27 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.59 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 6.74 (m, 3H), 7.16 (m, 6H)。

## 実施例 20 (8)

(4- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェノキシ) 酢酸

TLC: Rf 0.17 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.25 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.56 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.20 (m, 3H)。

## 実施例 20 (9)

4- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } 安息香酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.25-7.10 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.92 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.70-1.09 (m, 4H)。

## 実施例 20 (10)

{ 4- [ (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5- (3-チエニル) ペンチル ] フェニル } 酢酸

TLC: Rf 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル: 酢酸 = 2:1:0.1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.29 (m, 2H) 1.56 (m, 2H) 2.04 (m, 1H) 2.08 (s, 3H) 2.46 (t, 2H) 2.58 (m, 1H) 2.82 (dd, 1H) 3.60 (s, 2H) 3.80 (s, 6H) 4.59 (d, 1H) 6.49 (s, 2H) 6.78 (m, 2H) 7.08 (d, 2H) 7.17 (m, 3H)。

## 実施例 20 (11)

3- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } 安息香酸

TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.37-7.01 (m, 7H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.91 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.70-1.13 (m, 4H)。

## 実施例 20 (12)

2- (4- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェノキシ) - 2-メチルプロパン酸

TLC: Rf 0.60 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.25-7.15 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.80 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.60-1.10 (m, 4H)。

## 実施例 20 (13)

2- (4- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } フェノキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.22 (dd, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 6H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.88 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.48 (t, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.44-1.15 (m, 2H)。

## 実施例 20 (14)

2-(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)-2-メチルプロパン酸

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.30-7.03 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.82 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 4H), 1.59 (s, 6H)。

## 実施例 20 (15)

(4-{(2S)-2-[(S)-(2-クロロ-4,5-ジメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=1:4);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.26-6.94 (m, 10H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.56-2.36 (m, 3H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.77-1.24 (m, 4H)。

## 実施例 20 (16)

(4-{(2S)-2-[(S)-(3,4-ジメトキシフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.24 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.15 (m, 9H)。

## 実施例 20 (17)

(4-{(2R)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-4-フェノキシブチル}フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.17 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.79 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (d, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.87 (m, 8H), 4.78 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.78 (dd, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.19 (m, 6H)。

## 実施例 20 (18)

(4-{(2S)-2-[(S)-(3-クロロ-2-チエニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.26-7.00 (m, 10H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.60-2.37 (m, 3H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.71-1.20 (m, 4H)。

## 実施例 20 (19)

(4-{(2S)-2-[(S)-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)酢酸

TLC: Rf 0.34 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.48 (d, 1H), 7.24-7.00 (m, 9H), 6.27 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.66-1.12 (m, 4H)。

## 実施例 20 (20)

4-(4-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}フェニル)ブタン酸

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.20-7.00 (m, 9H), 6.50 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.80 (dd, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.58 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.70-1.10 (m, 4H)。

## 実施例 20 (21)

(4-{(2S)-2-[(S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-

イル (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.25 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.44 (t, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.55 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.15 (m, 9H)。

#### 実施例 20 (22)

(4- {(2S)-2- [(S)-[4-(ジフルオロメトキシ) フェニル] (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.34-7.02 (m, 13H), 6.50 (t, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.45 (t, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.66-1.11 (m, 4H)。

#### 実施例 20 (23)

(4- {(2S)-2- [(S)-ヒドロキシ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.25-7.01 (m, 9H), 6.94 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.66-1.10 (m, 4H)。

#### 実施例 20 (24)

(4- {(2S)-2- [(S)-[3-(シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.30 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.25-7.00 (m, 9H), 6.87-6.80 (m, 3H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.04-1.75 (m, 7H), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H)。

#### 実施例 20 (25)

(4- {(2S)-2- [(S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4-フェニルブチル} フェニル) 酢酸

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.22-7.09 (m, 7H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.10-1.99 (m, 4H), 1.69-1.43 (m, 2H)。

#### 実施例 21

(4- {(2R)-2- [(R)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 4-フェニルブチル} フェニル) 酢酸

(4R)-4-ベンジル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン、4-フェニルブタノイルクロライド、3, 5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒド、メチル (4-ヨードフェニル) アセテートを用いて、実施例 12 → 実施例 13 → 実施例 14 → 実施例 15 → 実施例 16 → 実施例 17 → 実施例 18 → 実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.22-7.09 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (dd, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.69-1.42 (m, 2H)。

#### 実施例 22

メチル 2- ( {(2S)-2- [(S)- {tert-ブチル (ジメチル) シリル} オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} オキシ) ベンゾエート

実施例 15 で製造した化合物とメチル 2-ヒドロキシベンゾエートを用いて実施例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.73 (ヘキサン: ジエチルエーテル = 4:1)。

#### 実施例 23

2- ( { (2S)-2- [ (S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル } オキシ) 安息香酸

実施例 22 で製造した化合物を用いて、実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.73 (m, 4H) 2.04 (s, 3H) 2.10 (m, 1H) 2.62 (m, 2H) 3.66 (s, 6H) 4.12 (m, 2H) 4.87 (d, 1H) 6.46 (s, 2H) 6.89 (d, 1H) 7.17 (m, 6H) 7.48 (m, 1H) 8.13 (d, 1H)。

#### 実施例 23 (1) ~ 23 (4)

メチル 2-ヒドロキシベンゾエートの代わりに相当するフェノール誘導体を用いて、実施例 22 → 実施例 23 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 23 (1)

3- ( { (2S)-2- [ (S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル } オキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.098 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.70 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.42-7.06 (m, 7H), 6.49 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 23 (2)

4- ( { (2S)-2- [ (S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル } オキシ) 安息香酸

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.59 (m, 4H) 2.08 (s, 3H) 2.14 (m, 1H) 2.60 (m, 2H) 3.75 (s, 6H) 4.05 (dd, 1H) 4.22 (dd, 1H) 4.81 (d, 1H) 6.48 (s, 2H) 6.93 (d, 2H) 7.18 (m, 5H) 8.04 (d, 2H)。

#### 実施例 23 (3)

[3- ( { (2S)-2- [ (S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル } オキシ) フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.31 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.32-7.08 (m, 6H), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.47 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.12 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.08-1.20 (m, 5H), 2.07 (s, 3H)。

#### 実施例 23 (4)

[4- ( { (2S)-2- [ (S)- (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] -5-フェニルペンチル } オキシ) フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.30-7.08 (m, 7H), 6.86 (d, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.81 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 24

エチル 1- { (2S)-2- [ (S)- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] -5-フェニルペンチル } -1H-ピロール-2-カルボキシレート

60%水素化ナトリウム (24mg) のジメチルホルムアミド (2ml) にアルゴン雰囲気下、エチル 1H-ピロール-2-カルボキシレート (78mg) のジメチルホルムアミド (2ml) を加えた。混合物を 50℃ で 30 分間攪拌した。混合物に室温で、実施例 16 で製造した化合物 (200mg) を加えた。反応混合物を 50℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物に室温で 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗



浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物（166mg）を得た。

TLC: Rf 0.58（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.26-7.02 (m, 5H), 6.91 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.06 (dd, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.00 (m, 4H), 1.27 (t, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

#### 実施例 25

1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例 24 で製造した化合物を用いて、実施例 19 → 実施例 20 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.49（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.26-7.00 (m, 6H), 6.79 (dd, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.11 (dd, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.26 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.58-1.08 (m, 4H)。

#### 実施例 25 (1) ~ 25 (4)

エチル 1H-ピロール-2-カルボキシレート の代わりに相当する複素環誘導体を用いて、実施例 24 → 実施例 25 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 25 (1)

1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸

TLC: Rf 0.19（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.30-7.04 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H)。

#### 実施例 25 (2)

1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-ピロール-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.66（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.25 (m, 2H) 1.58 (m, 2H) 1.99 (m, 1H) 2.09 (s, 3H) 2.47 (m, 2H) 3.81 (s, 6H) 4.03 (dd, 1H) 4.14 (m, 1H) 4.40 (d, 1H) 6.45 (s, 2H) 6.53 (m, 1H) 6.59 (m, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.21 (m, 3H) 7.36 (t, 1H)。

#### 実施例 25 (3)

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1H-イミダゾール-4-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.16（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 8.00 (brs, 1H), 7.28-7.10 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.68 (brs, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.74-3.50 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 25 (4)

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.38（ジクロロメタン：メタノール＝4：1）；

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.28-7.12 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45-1.10 (m, 2H)。

#### 実施例 26

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ  
(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H  
-ピロール-3-イル) アセトニトリル

実施例 16 で製造した化合物と 1H-ピロール-3-イルアセトニトリルを用いて、実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.19 (s, 3 H) 0.04 (s, 3 H) 0.94 (s, 9 H) 1.13 (m, 1 H) 1.42 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.80 (s, 6 H) 3.97 (dd, 1 H) 4.65 (d, 1 H) 6.00 (m, 1 H) 6.44 (m, 4 H) 7.07 (m, 2 H) 7.22 (m, 3 H)。

#### 実施例 27

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピロール-3-イル) 酢酸

実施例 26 で製造した化合物 (95mg) のエタノール (2ml) 溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えた。反応混合物をマイクロウェーブ 80W、150℃、15bar で、45分間反応させた。反応混合物を 1N 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (75mg) を得た。

TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.18 (m, 2 H) 1.54 (m, 2 H) 1.98 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.47 (m, 2 H) 3.50 (s, 2 H) 3.80 (s, 6 H) 3.96 (dd, 1 H) 4.05 (dd, 1 H) 4.41 (d, 1 H) 6.06 (m, 1 H) 6.46 (s, 2 H) 6.55 (m, 2 H) 7.05 (m, 2 H) 7.21 (m, 3 H)。

#### 実施例 28

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-インドール-3-イル) 酢酸

実施例 16 で製造した化合物と 1H-インドール-3-イル酢酸を用いて、実施例 24 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.16 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.47 (m, 4 H) 2.09 (s, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.42 (t, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 3.78 (s, 6 H) 4.12 (dd, 1 H) 4.28 (dd, 1 H) 4.65 (d, 1 H) 6.48 (s, 2 H) 6.99 (m, 3 H) 7.15 (m, 6 H) 7.57 (d, 1 H)。

#### 実施例 29

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ  
(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H  
-ピラゾール-4-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム (15mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液にエチル 1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ  
(3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H  
-ピラゾール-4-カルボキシレート (実施例 16 で製造した化合物とエチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを用いて実施例 24 と同様の方法で製造した) (40mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 15分間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液、無水硫酸マグネシウム、酢酸エチルを順次加えた。混合物を室温で 20分間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (35mg) を得た。

TLC: Rf 0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.42 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78-1.12 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

#### 実施例 30

1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 4- (クロロメチル) - 1H-ピラゾール

実施例 29 で製造した化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (52μl)、塩化リチウム (15.8mg)、メタンスルホニルクロライド (22μl) を加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.70 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.44 (s, 1H), 7.28-7.04 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.70-1.08 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.171 (s, 3H)。

#### 実施例 31

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-イル) アセトニトリル

実施例 30 で製造した化合物のジメチルスルホキシド (2ml) 溶液にシアン化ナトリウム (46mg) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (88mg) を得た。

TLC: Rf 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.37 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.45 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.02 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

#### 実施例 32

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸

実施例 31 で製造した化合物のエタノール溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を 1N 塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.46 (s, 1H), 7.28-7.05 (m, 6H), 6.52 (s, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.02 (m, 4H)。

#### 実施例 33

1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

実施例 29 で製造した化合物 (160mg) の酢酸エチル (1ml) とジメチルスルホキシド (1ml) 混合溶液にトリエチルアミン (248μl) と三酸化硫黄-ピリジン錯体 (142mg) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (274mg) を得た。

TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: ジエチルエーテル = 4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 9.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28-7.03 (m, 5H), 6.44 (s, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.76-1.39 (m, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

#### 実施例 34

エチル (2E)-3-(1-{(2S)-2-[(S)-{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アクリレート

エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(100mg)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で水素化ナトリウム(10.7mg)を加えた。混合物を10分間攪拌し、実施例33で製造した化合物(274mg)のテトラヒドロフラン(1.5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(112mg)を得た。

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン:ジエチルエーテル=4:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.12 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.28-4.17 (m, 3H), 3.97 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.71-1.37 (m, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

#### 実施例 35

(2E)-3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸

実施例34で製造した化合物を用いて、実施例19→実施例20と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.20 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.08 (s, 3H) 2.16 (m, 1H) 2.45 (m, 1H) 2.58 (m, 1H) 3.81 (s, 6H) 4.15 (dd, 1H) 4.35 (d, 1H) 4.41 (dd, 1H) 6.15 (d, 1H) 6.50 (s, 2H) 7.08 (m, 2H) 7.24 (m, 4H) 7.60 (d, 1H) 7.73 (s, 1H)。

#### 実施例 36

エチル 3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノエート

実施例34で製造した化合物を用いて、実施例19と同様の操作をし、得られたエチル

(2E)-3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)アクリレート(39mg)のメタノール溶液に、10%パラジウム-炭素(8mg)を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(39mg)を得た。

TLC: Rf 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.35 (s, 1H), 7.29-7.12 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.02 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.77 (t, 2H), 2.64-2.38 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.12 (m, 1H)。

#### 実施例 37

3-(1-{(2S)-2-[(S)-(3,5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)(ヒドロキシ)メチル]-5-フェニルペンチル}-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノ酸

実施例36で製造した化合物を用いて、実施例5(1)と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  1.23 (m, 2H) 1.62 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.17 (m, 1H) 2.55 (m, 4H) 2.75 (t, 2H) 3.79 (s, 6H) 4.03 (dd, 1H) 4.34 (m, 2H) 6.51 (s, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.08 (m, 2H) 7.23 (m, 3H) 7.35 (s, 1H)。

#### 実施例 38

1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド

実施例 16 で製造した化合物と 1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドを用いて、実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

HP TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1)

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  9.92 (s, 1H), 7.30-7.05 (m, 6H), 6.73 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.10 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

#### 実施例 39

3- (1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-3-イル) プロパン酸

実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 34 → 実施例 36 → 実施例 37 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.32-7.05 (m, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.01 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.97 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.05 (m, 2H)。

#### 実施例 40

(1- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピラゾール-3-イル) 酢酸

実施例 38 で製造した化合物を用いて、実施例 29 → 実施例 30 → 実施例 31 → 実施例 32 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  1.23 (m, 2H) 1.64 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.15 (m, 1H) 2.50 (m, 2H) 3.72 (s, 2H) 3.79 (s, 6H) 4.09 (dd, 1H) 4.31 (dd, 1H) 4.43 (d, 1H) 6.13 (d, 1H) 6.51 (s, 2H) 7.08 (m, 2H) 7.20 (m, 4H)。

#### 実施例 41 (1) および 41 (2)

実施例 16 で製造した化合物とエチル 3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する化合物をそれぞれ得た。

##### 実施例 41 (1)

エチル 1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.28-7.04 (m, 6H), 6.55 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.60-1.20 (m, 4H), 1.32 (t, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

##### 実施例 41 (2)

エチル 1- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

TLC: Rf 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ <sup>1</sup>HNMR: δ 7.30-7.06 (m, 6H), 6.47 (s, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.37 (q, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.72-1.20 (m, 4H), 1.37 (t, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

実施例 4 2 (1) および 4 2 (2)

実施例 4 1 (1) 化合物または実施例 4 1 (2) 化合物を用いて、実施例 2 9 → 実施例 3 0 → 実施例 3 1 → 実施例 3 2 と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 4 2 (1)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.19 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 7.32-7.04 (m, 5H), 6.54 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.15-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.51 (d, 2H), 2.65-2.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.75-1.10 (m, 4H)。

実施例 4 2 (2)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) 酢酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 7.32-7.04 (m, 5H), 6.52 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.72-1.16 (m, 4H)。

実施例 4 3 (1) および 4 3 (2)

実施例 1 6 で製造した化合物とエチル 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを用いて、実施例 2 4 → 実施例 2 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する化合物をそれぞれ得た。

実施例 4 3 (1)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール

HPTLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 7.30-7.02 (m, 6H), 6.44 (s, 2H), 4.71 (d, 1H), 4.44 (d, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

実施例 4 3 (2)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール

HPTLC: Rf 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) ;

<sup>1</sup>HNMR: δ 7.36 (s, 1H), 7.28-7.04 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78-1.10 (m, 4H), 0.97 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.14 (s, 3H)。

実施例 4 4 (1) および 4 4 (2)

実施例 4 3 (1) 化合物または実施例 4 3 (2) 化合物を用いて、実施例 2 9 → 実施例 3 0 → 実施例 3 1 → 実施例 3 2 と同様の操作をし、以下に示した化合物を得た。

実施例 4 4 (1)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

## ) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.29-7.05 (m, 6H), 6.54 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.38-1.05 (m, 2H)。

## 実施例 44 (2)

(1 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

## ) 酢酸

TLC: Rf 0.44 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.43 (s, 1H), 7.29-7.04 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.10 (m, 4H)。

## 実施例 45

3 - (1 - { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピロール-3-イル) プロパン

## 酸

エチル 1 - { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル} - 1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 16 で製造した化合物とエチル 1H-ピロール-3-カルボキシレートを用いて、実施例 24 と同様の操作をして製造した) を用いて、実施例 29 → 実施例 33 → 実施例 34 → 実施例 36 → 実施例 37 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.19 (m, 2H) 1.53 (m, 2H) 1.98 (m, 1H) 2.08 (s, 3H) 2.43 (m, 2H) 2.56 (t, 2H) 2.76 (t, 2H) 3.80 (s, 6H) 3.94 (dd, 1H) 4.02 (dd, 1H) 4.40 (d, 1H) 5.95 (m, 1H) 6.40 (m, 1H) 6.46 (s, 2H) 6.51 (t, 1H) 7.14 (m, 5H)。

## 実施例 46

(3S) - 3 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェニルヘキサンニトリル

実施例 17 で製造した化合物を用いて、実施例 31 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.30-7.09 (m, 5H), 6.41 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.63-2.52 (m, 3H), 2.37 (dd, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.75-1.39 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.20 (s, 3H)。

## 実施例 47

(3S) - 3 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェニルヘキサナール

実施例 46 で製造した化合物 (357mg) のトルエン (7ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃で1.01Mの水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (1.5ml) を加えた。反応混合物を-78℃で10分、0℃で50分間攪拌した。氷冷下で1N塩酸を加え、攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (370mg) を得た。

TLC: Rf 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1)。

## 実施例 48

(3S) - 3 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 6-フェニルヘキサン酸

実施例 47 で製造した化合物 (370mg) のtert-ブチルアルコール (8ml) と

水 (2 ml) の混合溶液に 2-メチル-2-ブテン (0.37 ml)、リン酸二水素ナトリウム (138 mg) および亜塩素酸ナトリウム (260 mg) を加えた。反応混合物を室温で 70 分間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (320 mg) を得た。

TLC: Rf 0.13 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 実施例 49

メチル 4- ( { (3S) - 3 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル ] - 6-フェニルヘキサノイル } アミノ ) - 3-ヒドロキシブタノエート

実施例 48 で製造した化合物 (320 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にメチル 4-アミノ-3-ヒドロキシブタノエート塩酸塩 (218 mg)、トリエチルアミン (0.23 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (148 mg)、1-エチル-3- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩 (247 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (330 mg) を得た。

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.31-7.12 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 5.86-5.77 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.35 (d, 1H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.75-1.22 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.16 (s, 3H)。

#### 実施例 50

メチル 4- ( { (3S) - 3 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル ] - 6-フェニルヘキサノイル } アミノ ) - 3-オキソブタノエート

実施例 49 で製造した化合物 (99 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に 1, 1, 1-トリス (アセトキシ) - 1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3- (1 H) -オン (Dess-Martin 試薬、105 mg) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (61 mg) を得た。

TLC: Rf 0.54 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.29-7.12 (m, 5H), 6.44 (s, 2H), 6.08 (t, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 5H), 1.74-1.22 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.17 (s, 3H)。

#### 実施例 51

メチル (2- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル ] - 5-フェニルペンチル } - 1, 3-チアゾール-5-イル) アセテート

実施例 50 で製造した化合物 (30 mg) のトルエン (3 ml) 溶液に 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (Lawesson's 試薬、23 mg) を加えた。反応混合物を 30 分間還流し、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (28 mg) を得た。

TLC: Rf 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  7.40 (t, 1H), 7.28-7.08 (m, 5H), 6.48 (s, 2H), 4.71 (d, 1H), 3.80



(s, 6H), 3.78 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.71-1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

#### 実施例 5 2

(2- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸

実施例 5 1 で製造した化合物を用いて、実施例 20 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR (CD3OD): δ 7.42 (s, 1H), 7.19-6.99 (m, 5H), 6.58 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.14 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.44 (t, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.61-1.15 (m, 4H)。

#### 実施例 5 3

メチル (2- { (2S) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1, 3-オキサゾール-5-イル) アセテート

トリフェニルホスフィン (137mg) およびヨウ素 (132mg) のジクロロエタン (5ml) 溶液に実施例 5 0 で製造した化合物 (104mg) およびトリエチルアミン (0.15ml) のジクロロメタン (5ml) 溶液を加えた。反応混合物を 35℃ で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (29mg) を得た。

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ 7.28-7.09 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.86 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.71-1.19 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.19 (s, 3H)。

#### 実施例 5 4

(2- { (2S) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル] - 5-フェニルペンチル } - 1, 3-オキサゾール-5-イル) 酢酸

実施例 5 3 で製造した化合物を用いて、実施例 20 → 実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.32 (ジクロロメタン: メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR (CD3OD): δ 7.21-7.01 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.59-1.12 (m, 4H)。

#### 実施例 5 5

(2R) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル] - 5-フェニルペンタン酸

実施例 1 3 で製造した化合物 (4.97g) のテトラヒドロフラン (75ml) と水 (25ml) 混合溶液に 0℃ で水酸化リチウム (2.43g) の 30% 過酸化水素水 (10ml) 懸濁液を加えた。反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム (14.5g) の水 (100ml) 溶液、5N 塩酸 (14ml) を加えた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、化合物 (2.05g) を得た。このようにして得られた化合物を実施例 1 4 と同様の操作をし、さらに、1N 塩酸を用いて加水分解し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H NMR: δ -0.21 (s, 3H) 0.01 (s, 3H) 0.83 (s, 9H) 1.21 (m, 1H) 1.59 (m,

3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.50 (m, 2 H) 2.71 (m, 1 H) 3.80 (s, 6 H) 4.65 (d, 1 H) 6.46 (s, 2 H) 7.04 (m, 2 H) 7.17 (m, 3 H)。

#### 実施例 56

メチル 4- ( { (2R) - 2 - [ (S) - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) メチル ] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ ) ベンゾエート

実施例 55 で製造した化合物 (100mg) のジクロロメタン (1ml) 溶液に 0℃ でオキザリルクロライド (37 $\mu$ l) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロライドを得た。メチル 4-アミノベンゾエート (384mg) のジクロロメタン (1ml) 溶液に 0℃ でトリエチルアミン (44 $\mu$ l) と得られた酸クロライドのジクロロメタン (1ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1  $\rightarrow$  4:1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (42mg) を得た。

TLC: Rf 0.54 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) ;

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.28-7.08 (m, 5H), 6.42 (s, 2H), 4.73 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.58 (t, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90-1.30 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.15 (s, 3H)。

#### 実施例 57

4- ( { (2R) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル ] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ ) 安息香酸

実施例 56 で製造した化合物を用いて、実施例 20  $\rightarrow$  実施例 19 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.30 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8.04 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.30-7.08 (m, 5H), 6.49 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.65-2.50 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 57 (1) ~ 57 (3)

メチル 4-アミノベンゾエートの代わりに相当するアニリン誘導体を用いて実施例 56  $\rightarrow$  実施例 57 と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 57 (1)

3- ( { (2R) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル ] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ ) 安息香酸

TLC: Rf 0.17 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.98 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.29-7.09 (m, 5H), 6.50 (s, 2H), 4.83 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05-1.40 (m, 4H)。

#### 実施例 57 (2)

[4- ( { (2R) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル ] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ ) フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.10 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.43-7.36 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 8H), 6.49 (s, 2H), 4.80 (d, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 2.65-2.42 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.30 (m, 4H)。

#### 実施例 57 (3)

[3- ( { (2R) - 2 - [ (S) - (3, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) (ヒドロキシ) メチル ] - 5-フェニルペンタノイル } アミノ ) フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.14 (ジクロロメタン: メタノール = 9:1) ;

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.29-7.08 (m, 6H), 7.02 (d, 1H),

6.47 (s, 2H), 4.79 (d, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00-1.42 (m, 4H)。

〔生物化学的実施例〕

本発明化合物が、LPA受容体に拮抗作用を有することは、以下の実験によって証明された。例えば、EDG-2に対する拮抗作用は、以下に示す実験等により証明された。

【0259】

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによるEDG-2拮抗作用の評価

ヒトEDG-2遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞を用いて該受容体アンタゴニストの活性評価を行なった。EDG-2発現細胞は、10% FBS (ウシ胎児血清)、ペニシリン/ストレプトマイシン、ブラスチサイジン ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 含有 Ham' s F12 培地 (GIBCO BRL社製、No. 11765-047) を用いて培養した。まず、Fura2-AM (Dojindo社製、No. 348-05831) を細胞内へ取り込ませるため、細胞を  $5 \mu\text{M}$  Fura2-AM 溶液 (10% FBS、20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4)、2.5 mM プロベネシド (Sigma社製、No. P-8761) 含有 Ham' s F12 培地) で、37℃、60分間インキュベーションした。次に 20 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4)、2.5 mM プロベネシドを含む Hanks 液で 1 回洗浄し、アッセイまで同 Hanks 液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム (浜松ホトニクス社製、FDSS-2000) にプレートをセットし、30秒間無刺激で測定し、式 (I) で示される本発明化合物の溶液を添加した。その5分後に LPA (終濃度: 100 nM) を添加して、添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度を3秒間隔で測定した (励起波長 340 nm および 380 nm、蛍光波長 500 nm)。式 (I) で示される本発明化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、終濃度が 1 nM ~ 10  $\mu\text{M}$  になるように添加した。LPA としては、1-オレオイル (18:1) -LPA (Sigma 社製) または、1-リノレノイル (18:3) -LPA を使用した。1-リノレノイル (18:3) -LPA は、以下の2通りのいずれかの方法で合成し、精製したものをを用いた。(1) 18:3-LPC (リノレノイル (18:3) -リゾホスファチジルコリン) (Sedary社製) より PLD (ホスホリパーゼ D) により合成する方法、または (2) 18:3-PC (リノレノイル (18:3) -ホスファチジルコリン) (Avanti Polar Lipid社製) より PLA<sub>2</sub> により 18:3-LPC (リノレノイル (18:3) -リゾホスファチジルコリン) をまず合成し、その後 PLD (ホスホリパーゼ D) により LPA を合成する方法である。EDG-2拮抗活性は、式 (I) で示される本発明化合物を含まない DMSO を添加したウェルでの LPA (終濃度: 100 nM) によるピーク値をコントロール値 (A) とし、化合物で処理した細胞での LPA 添加前の値から添加後の値の差 (B) とを比較し、以下の数式を用いて抑制率 (%) を算出した。

【0260】

【数1】

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

【0261】

IC<sub>50</sub> 値は、抑制率 50% を示す本発明化合物の濃度として算出した。

【0262】

その結果、本発明化合物は、10  $\mu\text{M}$  以下の濃度で阻害を示した。例えば、実施例 20 (2) 化合物は、IC<sub>50</sub> 値が 0.040  $\mu\text{M}$  であった。

インビボ (in vivo) におけるラット尿道内圧に対する作用

雄性 CD (SD) IGS ラット (日本チャールスリバー、使用時 8 ~ 9 週齢) をウレタ

ン (1.2 g / k g) の皮下投与により麻酔した。頸部正中切開後、化合物投与用の頸静脈カテーテル、血圧測定用の動脈カテーテルを挿入した。次に下腹部正中切開し、恥骨下で尿道を結紮した。尿道カテーテルを膀胱頂部を切開して尿道内へ挿入し、膀胱頸部で結紮固定した。尿道カテーテルの他端を圧トランスデューサーに接続して尿道内圧を測定した。尿道内圧を 2 0 m m H g 付近に合わせて静止させ、安定するまで静置した (約 2 0 分)。その後、被験化合物をカテーテルより静脈内投与し、血圧、尿道内圧を 2 0 分間、測定したあと、尿道内圧の死後基線を求めるために、ソムノペンチルを 1 m L 静脈内投与した。尿道内圧が下がりきって安定するのを待ち、その点を死後基線値とした。

#### 【0 2 6 3】

被験化合物の投与は、各投与量で行なった。なお、ビヒクル (vehicle) はメイロン:Sa line=1:3の溶液とした。被験化合物の in vivoでの有効性を検証するために、化合物投与後のラット尿道内圧の変化を vehicle投与と比較して検討した。被験化合物の尿道内圧に対する作用の評価は、投与後 2 分ごとに実測値から投与前の尿道内圧値を引いた値を算出し、経時的な変化 (ベースラインの尿道内圧降下量) をグラフ化し、データはすべて平均値 ± 標準偏差で示した。

#### 【0 2 6 4】

その結果、Vehicle投与群では投与後の尿道内圧の変化はほとんどなかったが、本発明化合物投与群では有意な顕著な尿道内圧の降下が認められた。例えば、実施例 2 0 (2) 化合物 0.1 mg/kg ~ 1 mg/kg 投与群では有意な顕著な尿道内圧の降下が認められ、この時の最大の降下量は、尿道内圧の絶対値 (投与前の尿道内圧 - 死後基線値) の約 30 ~ 40 % に達し、効果は強かった。

#### [製剤例]

##### 製剤例 1

(4 - { (2 S) - 2 - [ (S) - ヒドロキシ (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸 (実施例 2 0 (2) 化合物、50.0 g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (2 g)、ステアリン酸マグネシウム (1 g) および微結晶セルロース (47 g) を常法により混合した後打錠して、一錠中に 5 0 m g の活性成分を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得た。

##### 製剤例 2

(4 - { (2 S) - 2 - [ (S) - ヒドロキシ (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) メチル] - 5 - フェニルペンチル } フェニル) 酢酸 (実施例 2 0 (2) 化合物、20 g)、マンニトール (200 g)、蒸留水 (10 L) を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 m l ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 2 0 m g の活性成分を含有するアンプル 1 0 0 0 本を得た。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0 2 6 5】

本発明の一般式 (I) で示される化合物もしくはそれらの塩、またはそれらのプロドラッグは、L P A 受容体 (特に、E D G - 2) に拮抗するので、各種疾患を予防および/または治療し、医薬品として有用である。

【書類名】 要約書

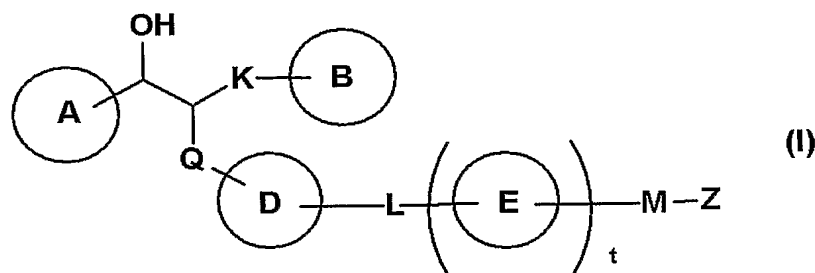
【要約】

【課題】 L P A 受容体（特に、E D G - 2 受容体）拮抗作用を有する新規な化合物を提供すること。

【解決手段】

一般式 (I)

【化 1】



（式中の記号は明細書記載通り）で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。本発明化合物は、L P A 受容体に結合し拮抗するため、泌尿器系疾患（前立腺肥大症または神経因性膀胱疾患に伴う症状、脊髓腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、糖尿病に起因する症状、下部尿路の閉塞疾患、下部尿路の炎症性疾患、多尿）、癌関連疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、免疫系疾患、分泌障害による疾患、脳関連疾患および／または慢性疾患の予防および／または治療に有用である。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 2 2 4 3 1
受付番号	5 0 3 0 2 0 9 4 8 7 2
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 1 2 月 2 2 日

## &lt; 認定情報・付加情報 &gt;

【提出日】	平成 1 5 年 1 2 月 1 9 日
-------	----------------------

特願 2 0 0 3 - 4 2 2 4 3 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 5 9 8 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社